UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY
DEC - 2 '48

EXPERIENTIA

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Bern Zürich Genève
Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

Vol. IV - Fasc. 10 15. X. 1948 (Oct. 15, 1948) Fr. 2.50

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

O. HAHN: Über die Auffindung der «Uranspaltung» 369
E. VON HOLST: Von der Mathematik der nervösen Ordnungsleistung 374

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

F. CONFORTO: Sopra un caso particolare della superficie $F_4^{(3)}$ di M. NOETHER 382
W. ANDERAU: Beitrag zur Theorie des latenten photographischen Bildes 383
H. SCHENKEL: Elektronendichte und Polarität bei Benzol, Naphthalin und Anthracen 383
H. HAUPTMANN, B. WLADISLAW und P. F. CAMARGO: Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raney-Nickel 385
K. MEYER: Zur chemischen Konstitution der herzaktiven Krötengifte 385
C. LAPIERE et G. COPPÉE: Un curare d'une Erythrine africaine 387
F. D'AMATO: Cytological Consequences of Decapitation in Onion Roots 388
A. VALLE: Preliminary Data on the Chromosome Cycle of *Lycæides idas* L. 388
J. H. BIJTEL: Déviation expérimentale de l'uretère primaire par la greffe de matériel cloacal chez le Triton 389
P. D. NIEUWKOOP: Some further Data Concerning the Determination of the Mesonephros 391
A. WEBER: La structure de certaines terminaisons nerveuses montre des variations cycliques 394
L. TÓTH: Nitrogen Fixing Microorganisms in the Alimentary Canal of Herbivorous Farm Animals . . 395
B. RYBAK et F. GROS: Quelques propriétés basiques de la streptomycine 396
S. B. HOLTHAM and F. SCHÜTZ: Cyanase, a new Enzyme Catalysing the Hydrolysis of Cyanate . . . 398
Z. BRADA und I. ABELIN: Über den Einfluß des B_1-Vitamins auf den Zuckerumsatz beim Alloxandiabetes 399
F. GROSS und R. MEIER: Die Wirkung von synthetischen Antihistaminkörpern auf die Senfölchemosis am Kaninchenauge 400
Z. HORN, M. GERENDÁS und L. BORSODI: Die Wirkung des Toluidinblaus und der Thrombokinase auf den Vorgang der Thrombininaktivierung 402
H. KONZETT: Zur Blutdruckwirkung von Aludrin und Adrenalin 403
A. SASS-KORTSÁK and O. VOGT: Lymphocytopenic Reaction after Glucose Administration in Thymectomized Rats 404
G. WERNER und F. HOBBIGER: Über die Temperaturabhängigkeit der Galvanonarkose bei Fröschen . 405
J. H. MÜLLER: Zur klinischen Bedeutung des autoradiographischen Verfahrens bei der Verwendung von kurzlebigen künstlichen radioaktiven Isotopen (Autoorganographie, Autoangiographie) 406
P. DINICHERT et E. KELLENBERGER: Microscopie électronique: Nouvel appareil pour les procédés d'empreintes (Pro Laboratorio) 407

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

The Design of Experiments, by R. A. Fisher (Oliver & Boyd, Edinburgh & London, 1947) (Ref. A. Linder) 408

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Zum 100. Todestag von J. J. Berzelius – Franz Weidenreich † – Hydrobiologische Anstalt Plön der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften 409/411

EXPERIENTIA

L'EXPERIENTIA publiera:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications;*
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.*

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi,* in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni;*
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni,* come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports;*
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings,* as well as through other communications.

EXPER.

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.50. Abonnement pour un an fr. 24.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 28.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.
Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.
Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant.
Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 50 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.
Prix pour les annonces: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.
L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

Editions Birkhæuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15
Tél. 49800; adresse télégraphique: Edita Bâle

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Luxemburg, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Tschechoslowakei, Portugal und Marokko nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.
Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 20.—, im Ausland sFr. 24.—; die Einzelnummer kostet Fr. 2.50.
Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschließlich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungstermin, d.h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.
Die Autoren erhalten auf Wunsch 50 Gratisseparata im Format 14,5 ×21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind *vor* dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.
Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 200.—, $^1/_2$ Seite Fr. 120.—, $^1/_4$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.
Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15
Tel. 49800; Telegrammadresse: Edita Basel

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiestà ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.50. L'abbonamento annuo è di fr. 24.— per la Svizzera; all'estero fr. 28.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.
Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.
La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.
Gli autori ricevono, su desiderio, 50 estratti del formato 14,5 ×21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati *prima* della stampa della Rivista.
Prezzi per annunci: $^1/_1$ pag. fr. 200.—, $^1/_2$ pag. fr. 120.—, $^1/_4$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.
EXPERIENTIA si stampa in Isvizzera.

Casa editrice Birkhæuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 15
Tel. 49800; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea

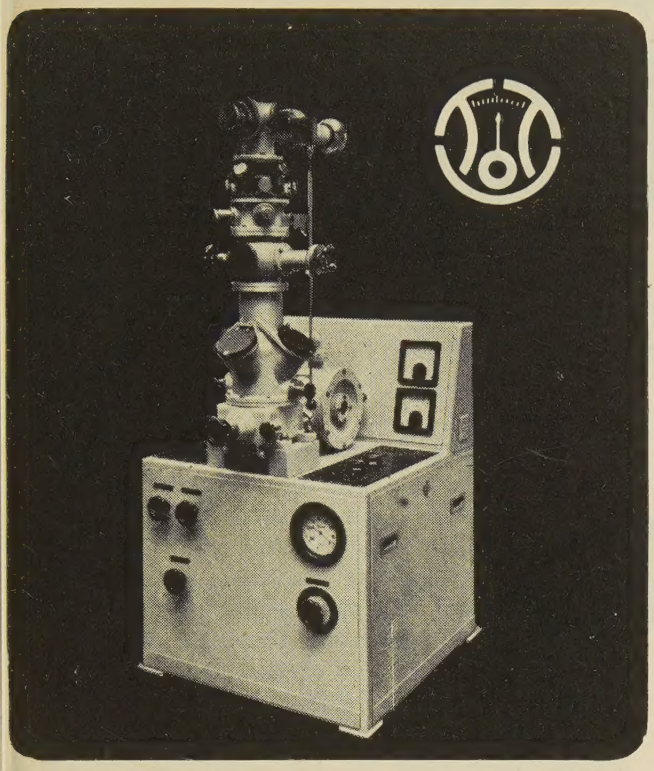
EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.50, by annual subscription by inland-mail fr. 24.—; other countries fr. 28.—. Prices in Swiss currency.
All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.
The authors receive, on request, 50 reprints 14,5 ×21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.
Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 200.—, $^1/_2$ page fr. 120.—, $^1/_4$ page fr. 70.—. Advertisements should be sent to the publishers.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 15
Phone 49800; Telegrams: Edita Basle

Printed in Switzerland / E. Birkhäuser & Cie., Basel

Elektronen-Diffraktographen

für Feinstrukturuntersuchungen der Materie



Trüb, Täuber & Co. AG.

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

Tracerlab Inc. Boston U.S.A.

Meßgeräte für Kernphysik-Forschung u. Isotopen-Nachweis in Medizin, Chemie, Physik, Industrie

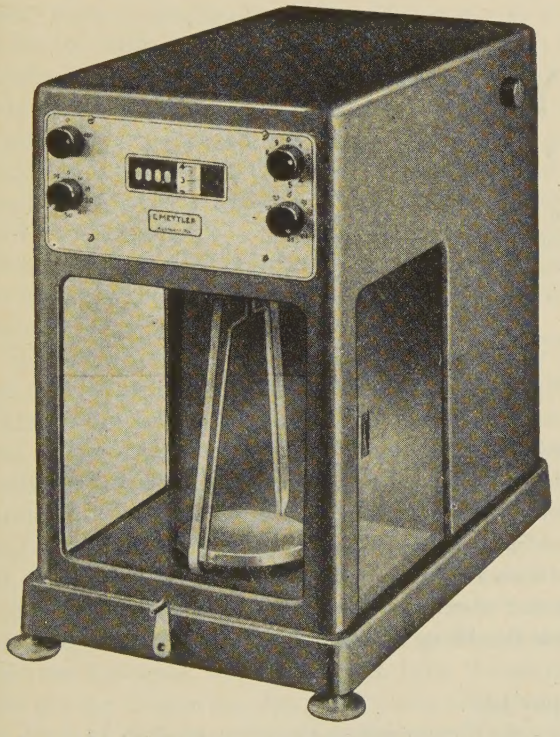
Zählrohre
„64" Scaler
Automatische Scaler und Timer
Radioaktive Standardproben

Auskünfte und Unterlagen bereitwilligst durch die Generalvertretung für die Schweiz

SEYFFER & CO. AG., ZÜRICH

Kanzleistraße 126, Telephon (051) 25 69 56–59

Abonnieren Sie sich auf das gratis zugestellte monatlich erscheinende «Tracerlog»-Bulletin.



Analysenwaagen (Schnellwaagen)

Maximalbelastung 200 g, optischer Bereich 100 mg, Ablesegenauigkeit je nach Type $^1/_{10}$, $^1/_{20}$ mg

E. METTLER Präzisionsapparate

Küsnacht-Zürich Telephon (051) 34 05 53

Neu!

LYSPAMIN

Ein neues Spasmolytikum mit analgetischer Wirkung zur Behandlung myogener und neurogener Spasmen

Tabletten zu 0,3 g

Suppositorien zu 0,5 g

CILAG

CILAG AKTIENGESELLSCHAFT, SCHAFFHAUSEN

HELVETICA PHYSICA ACTA

EDITA A SOCIETATE PHYSICA HELVETICA

Redaktionskomitee:

P. Huber, Basel – A. Jaquerod, Neuenburg – A. Mercier, Bern
P. Scherrer, Zürich – J. Weigle, Genf

Redaktor:

Prof. Dr. M. Fierz, Universität Basel

Erscheint seit 1928, jährlich 6–8 Hefte, ca. 500–600 Seiten. 23 × 15,5 cm.

Die «Helvetica Physica Acta» ist das offizielle Organ der Schweizer. Physikalischen Gesellschaft. Sie ist die einzige rein wissenschaftliche physikalische Zeitschrift der Schweiz und enthält den weitaus größten Teil aller in der Schweiz veröffentlichten Originalarbeiten aus allen Gebieten der Physik. Im allgemeinen erscheinen die Arbeiten in den Schweizer Landessprachen. – Seit ihrer Gründung hat sich die «Helvetica Physica Acta» zu einer wertvollen Zeitschrift entwickelt, die ein vollständiges Bild der Schweizer physikalischen Forschertätigkeit gibt. Sie hat daher in den führenden wissenschaftlichen Zentren des Auslandes im Laufe der letzten Jahre steigende Beachtung gefunden.

Abonnementspreis pro Jahr:
für Mitglieder der Schweiz. Physikalischen Gesellschaft Fr. 22.–, für Nichtmitglieder Fr. 32.–, Ausland Fr. 38.–.

VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL (SCHWEIZ)

EXPERIENTIA

Vol. IV - Fasc. 10 Pag. 369–412 15. X. 1948

Über die Auffindung der «Uranspaltung»

Von Otto Hahn, Göttingen

Im Anschluß an einen von mir in Basel gehaltenen Vortrag über die *Zerspaltung des Urans und ihre Bedeutung* hat der Schriftleiter der «Experientia» die Anregung gegeben, eine historische Darstellung der Entdeckung der Uranspaltung und die im Institut des Verfassers (Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie) im Anschluß daran gemachten Arbeiten einem größeren Kreise zur Verfügung zu stellen. Ich folge dieser Bitte sehr gerne, weil die erste Entwicklung, die in den Vereinigten Staaten schließlich zu den in der ganzen Welt bekannten Ergebnissen geführt hat, der Allgemeinheit nur wenig bekannt ist. Den eigentlichen «Kernphysikern» wird allerdings nicht viel Neues gesagt werden können.

Die zwei Substanzen, mit denen wir es im folgenden im wesentlichen zu tun haben, sind das seit mehr als 150 Jahren bekannte Uran, das höchste der in der Natur vorkommenden chemischen Elemente — es steht an der 92. Stelle des periodischen Systems und hat die Kernladung 92 – und das Neutron, das von Chadwick[1] 1932 entdeckte neutrale Teilchen von der Masse des Wasserstoffs, wobei der wichtigste Unterschied zum Wasserstoff der ist, daß das Neutron sozusagen nur ein «nackter» Atomkern ohne elektrische Ladung ist, während der Wasserstoff — wie alle anderen chemischen Elemente — aus dem positiv geladenen Atomkern und der ihn neutralisierenden negativ geladenen Atomhülle besteht.

Seit der Entdeckung des Neutrons nimmt man an, daß die Atomkerne aller chemischen Elemente nur aus Wasserstoffkernen und Neutronen zusammengesetzt sind, wobei die Anzahl der positiv geladenen Wasserstoffkerne, Protonen genannt, die Stellung des Elements im System der Elemente eindeutig angibt, während die Summe der Protonen und Neutronen die Masse der betreffenden Atomart bestimmt. Atomarten mit einer verschiedenen Anzahl von Neutronen heißen isotope Atomarten des durch die Anzahl der Protonen definierten Elements. So gibt es schon beim Wasserstoff zwei isotope Atomarten, den gewöhnlichen Wasserstoff der Masse 1 und den seltenen «schweren» Wasserstoff der Masse 2, bei dem also zu dem einen Proton im Kern noch ein Neutron hinzukommt. Fast alle Elemente des periodischen Systems sind derartige Isotopenmischungen, und auch das höchste Element, das Uran mit seinen 92 Protonen, besteht aus mehreren isotopen Atomarten, von denen das Uran mit der Masse 238 und das drei Neutronen weniger enthaltende seltenere Uran der Masse 235 für die später zu besprechenden Kernreaktionen allein von Interesse sind.

Wenige Jahre nach der Entdeckung des Neutrons gelang dem Ehepaar Joliot-Curie[1] die erste Herstellung künstlich radioaktiver, also instabiler Substanzen (1934), nachdem Rutherford[2] schon 1919 die erste künstliche Atomumwandlung, die Umwandlung des Stickstoffs in Sauerstoff, durchgeführt hatte. Diese beiden großen Entdeckungen erfolgten mit den α-Teilchen, also den positiv geladenen Heliumkernen natürlicher radioaktiver Substanzen. Mit dem Neutron kam zu diesen für künstliche Atomverwandlungen benutzten Geschossen ein neues besonders geeignetes Geschoß hinzu. Die Neutronen haben ja keine Ladung; sie werden vom positiven Kern der Elemente nicht abgelenkt, können also leichter an ihn herankommen.

Der italienische Physiker Fermi[3] war der erste, der auf die große Bedeutung der Neutronen zur Auslösung von Kernreaktionen hinwies, und so haben Fermi und seine Mitarbeiter die Elemente fast des ganzen periodischen Systems mit Neutronen bestrahlt und zahlreiche künstliche Radioelemente dargestellt.

Fermi und Mitarbeiter haben ihre Versuche bis zu dem Uran, also dem Element mit der höchsten Ordnungszahl, durchgeführt und auch hier durch Neutronen hervorgerufene Umwandlungsprozesse, darunter sehr rasch verlaufende, nachgewiesen. Sie machten die plausible Annahme, daß durch Einlagerung des Neutrons zunächst künstlich aktive, kurzlebige Uranisotope entstehen; und da diese Substanzen β-Strahlen emittierten, schlossen die Verfasser auf die Entstehung sogenannter «Transurane», Vertreter des in der Natur nicht bekannten Elements 93, vielleicht sogar eines weiteren mit der noch höheren Kernladung 94. Durch Emission eines β-Strahls — also negativen Elektrons — aus einem Element entsteht nämlich immer das nächsthöhere Element.

[1] J. Chadwick, Proc. Roy. Soc. *136A*, 692 (1932).

[1] I. Curie und F. Joliot, C. R. Acad. Sci. Paris, *198*, 254 (1934).

[2] E. Rutherford, Phil. Mag. (6) *37*, 537 (1919).

[3] Vgl. z. B. E. Fermi, E. Amaldi, O. d'Agostino, F. Rasetti, und E. Segrè, Proc. Roy. Soc. *146A*, 483 (1934).

Da die Versuche von FERMI und seinen Mitarbeitern von anderer Seite als nicht beweisend in Zweifel gestellt wurden, entschlossen sich LISE MEITNER und ich, die FERMIschen Versuche nachzuprüfen. Es handelte sich vor allem darum, festzustellen, ob ein von FERMI als Vertreter des Elements 93 angesprochener 13-Minuten-Körper nicht vielleicht ein Isotop des Elements 91, Protaktinium, sei. Da wir als Entdecker des Protaktiniums dessen chemische Eigenschaften gut kannten, konnten wir mittels der sog. «Indikatormethode» sehr schnell nachweisen, daß kein Protaktinium vorlag, ebensowenig wie etwa Thorium oder Aktinium. Die FERMIsche Annahme mußte also nach dem damaligen Stande der Wissenschaft richtig sein. Denn obwohl seit der Entdeckung des Neutrons und seit der Verwendung künstlicher Strahlenquellen eine große Anzahl verschiedenartigster Kernreaktionen aufgefunden worden waren, so waren die entstehenden Produkte aber immer Isotope der bestrahlten Substanz oder ihre allernächsten Nachbarn. Eine Zerspaltung schwerer Kerne in mehrere leichte galt für ausgeschlossen.

MEITNER, STRASSMANN und ich haben dann weiter über die Bestrahlung des Urans mit Neutronen gearbeitet, und als Frucht mehrjähriger Versuche stellten wir eine größere Anzahl künstlich aktiver Atomarten dar, die wir alle als Transurane — also Elemente jenseits des Urans — ansprechen mußten. Soweit sie von anderer Seite nachgemacht wurden, wurden sie alle bestätigt.

Unabhängig von den genannten Transuran-Arbeiten von HAHN, MEITNER und STRASSMANN[1] beschrieben CURIE und SAVITCH[2] (1937 und 1938) einen sog. 3,5-Stunden-Körper, den sie ebenfalls bei der Bestrahlung des Urans mit Neutronen erhalten hatten und dessen chemische Eigenschaften nicht leicht festzustellen waren. Er ähnelte nach CURIE und SAVITCH den seltenen Erden, war aber kein Aktinium, sondern glich mehr dem Lanthan und ließ sich von diesem nur durch «fraktionierte Kristallisation» trennen. Mit einem gewissen Zögern entschlossen sich CURIE und SAVITCH, die Substanz in die Reihe der Transurane einzureihen, aber die von ihnen diskutierten Möglichkeiten kamen auch ihnen schwer verständlich oder unbefriedigend vor.

Da dieser merkwürdige 3,5-Stunden-Körper den Transuranen zugeteilt wurde, habe ich mit Herrn STRASSMANN diese Substanz nachzumachen versucht, und wir sind dabei nach genauerer Prüfung zu bemerkenswerten Ergebnissen gelangt, die etwa folgendermaßen formuliert wurden: «Außer den von HAHN, MEITNER und STRASSMANN beschriebenen Transuranen entstehen durch zwei sukzessive α-Strahlabspaltungen drei künstlich aktive β-strahlende Radiumisotope verschiedener Halbwertszeit, die sich ihrerseits zu künstlich aktiven β-strahlenden Aktiniumisotopen umwandeln.» Der Schluß auf Radiumisotope war insofern zwingend, als nach ihren chemischen Eigenschaften nur Barium oder Radium in Frage kommen konnten. Barium konnte nach dem Stand der damaligen physikalischen Erkenntnisse nicht zur Diskussion gestellt werden; also blieb nur das Radium übrig.

Die Versuche wurden nach verschiedenen Richtungen weitergeführt. Da es sich immer um recht schwache Präparate handelte und die β-Strahlen des stabilsten der neuen Isotope stark absorbierbar waren, so daß man dickere Substanzschichten nur mit schlechter Strahlenausbeute messen konnte, wurde versucht, das «künstliche Radium» von dem als Träger zugesetzten Barium so gut als möglich zu trennen, um dünne, leichter meßbare Schichten zu bekommen. Dies geschieht nach dem Verfahren von M^{me} CURIE durch fraktionierte Kristallisation, und es war uns seit vielen Jahren durchaus geläufig.

Die Versuche, auf die genannte Weise unsere künstlichen Radiumisotope vom Barium abzutrennen, schlugen fehl; eine Anreicherung des «Radiums» wurde nicht erzielt. Es war naheliegend, dieses Versagen auf die außerordentlich geringe Intensität unserer Präparate zurückzuführen. Es handelte sich ja immer nur um einige tausend Atome, die nur als einzelne Teilchen im Geiger-Müller-Zählrohr nachweisbar waren.

Um dies zu prüfen, machten jetzt STRASSMANN und ich die gleichen Versuche mit ebenso schwachen Intensitäten der natürlichen Radiumisotope Mesothorium und Thorium X. Diese Substanzen wurden peinlich von allen Spuren ihrer Muttersubstanzen oder ihrer Umwandlungsprodukte befreit und durch systematische Verdünnung Präparate gewonnen, die ebenfalls nur noch im Geiger-Müller-Zählrohr nachweisbar waren. Es wurden Kristallisationen der Chloride, Bromide und Chromate vorgenommen, immer mit dem entsprechenden Bariumsalz als Träger.

Das Resultat war das für Radium zu erwartende. Das Mesothorium wie das Thorium X reicherten sich mit den genannten Salzen in den ersten Fraktionen an, und zwar in dem Betrage, der nach unseren früheren Erfahrungen zu erwarten war. Damit war bewiesen, daß auch die wenigen Atome natürlicher Radiumisotope sich genau so verhielten wie starke Präparate.

Schließlich gingen wir dann zu unmittelbaren «Indikatorversuchen» über. Wir mischten die reinen *natürlichen* Radiumisotope mit unseren vorher ebenfalls von ihren Umwandlungsprodukten befreiten *künstlichen* Radiumisotopen und fraktionierten in der gleichen Weise wie vorher. Das Ergebnis war: die natürlichen Radiumisotope ließen sich von Barium abtrennen, die künstlichen aber nicht.

Ganz analoge Indikatorversuche machten wir mit den direkten Umwandlungsprodukten unserer vermeintlichen Radiumisotope. Im Falle des Radiums mußten diese Aktinium sein, im Falle des Bariums Lanthan (jedesmal das nächsthöhere Element). Das Er-

[1] O. HAHN und L. MEITNER, F. STRASSMANN, Chem. Ber. *69*, 905 (1936).

[2] I. CURIE und P. SAVITCH, C. R. Acad. Sci. Paris *206*, 1643 (1938).

gebnis war, daß keine Aktiniumisotope, sondern Lanthanisotope vorlagen. Auch durch fraktionierte Kristallisation ließen sie sich nicht vom Lanthan trennen. (In dem 3,5-Stunden-Körper von CURIE und SAVITCH waren die Lanthanisotope sicher auch schon enthalten. Aber da der 3,5-Stunden-Körper ein Gemisch verschiedener chemischer Elemente und nicht nur ein Isotopengemisch war, fanden sie eine partielle Trennbarkeit vom Lanthan durch fraktionierte Kristallisation.)

Zu allem Überfluß machten STRASSMANN und ich noch einen sog. Kreislaufversuch mit 6 verschiedenen, auseinander hergestellten Bariumsalzen, die eine geeichte Menge unseres aktiven Erdalkalimetalls enthielt. Nach Durchlaufen dieses Kreises verschiedenster Salze war der Gehalt unseres zugesetzten aktiven Produktes völlig unverändert geblieben. Dies war nur möglich, wenn das aktive Produkt und der Träger der vielen Salze, nämlich das Barium, identisch waren.

In der ersten Mitteilung über diese «allen bisherigen Erfahrungen der Kernphysik widersprechenden» Versuche (6. Januar 1939) waren die genannten Indikatorversuche noch nicht ganz zu Ende gemessen, und deshalb hatten wir uns noch vorsichtig ausgedrückt.

Nach dem Abschluß der im Gange befindlichen Messungen und dem Kreislaufversuch war eine Täuschung nicht mehr möglich.

Die abgeschlossenen Indikatorversuche und der genannte Kreislaufversuch erschienen in einer zweiten Mitteilung (10. Februar 1939). In dieser wurde auch die Spaltung des Elements Thorium festgestellt und mit Indikatorversuchen, ähnlich den oben beschriebenen, belegt. Hier fand sich auch bereits der Nachweis eines Edelgases und eines daraus entstehenden Alkalimetalls.

Unmittelbar nach der ersten Veröffentlichung über die Entstehung von Barium aus dem Uran erschien als erste Mitteilung eine Arbeit von L. MEITNER und O. R. FRISCH[1], in der die Möglichkeit des Zerplatzens schwerer Kerne in zwei Kerne mittlerer Kernladung – deren Summe die Ladung des schweren Kerns ergibt – auf Grund des BOHRschen Tröpfchenmodells der Atomkerne erklärt wurde. MEITNER und FRISCH machten gleichzeitig eine Schätzung über den bei dieser Reaktion zu erwartenden außerordentlich hohen Energiegewinn, der sich aus der Massendefektskurve der Elemente des periodischen Systems ergibt. Die daraus zu folgernde, große Rückstoßenergie der bei der Spaltung auftretenden Bruchstücke wurde zuerst von FRISCH und kurz danach von F. JOLIOT experimentell sichtbar gemacht. MEITNER und FRISCH wiesen auch sehr bald darauf hin, daß die bisher für Transurane gehaltenen aktiven Umwandlungsprodukte keine Transurane, sondern Bruchstücke der Spaltung seien. Sie konnten sie durch Rückstoß außerhalb des bestrahlten Urans aufsammeln.

In kurzer Folge erschien dann weiter eine ganze Anzahl von Arbeiten aus europäischen und amerikanischen kernphysikalischen Instituten als Bestätigung und Erweiterung der beschriebenen Versuche.

Der Vorgang verläuft also so, daß der Kern des Urans mit der Kernladung 92 in zwei mittelschwere Kerne zerspalten wird[1]. Wenn der eine davon Barium ist, das die Kernladung 56 hat, dann muß gleichzeitig ein Krypton mit der Kernladung 36 entstehen. Beide Kerne addieren sich zu 92. Beide Kerne haben, wie sich aus den Massen des Urans und denen der in der Natur vorkommenden stabilen Barium- und Kryptonisotope leicht erkennen läßt, eine zu große Masse; also einen großen Überschuß an Neutronen; die primären Spaltprodukte werden sich also unter Emission von β-Strahlen in stabile Elemente höherer Kernladung umwandeln, und zwar, wie die späteren Versuche bewiesen haben, unter Umständen über eine ganze Anzahl von aktiven Umwandlungsprodukten.

Der zu große Neutronengehalt der primären Spaltprodukte konnte aber noch auf eine andere Weise verringert werden, nämlich durch Abgabe – Wegdampfen – einiger der für die Stabilität der Spaltprodukte zu vielen Neutronen. Dies ist tatsächlich der Fall. In einer sehr wichtigen Arbeit haben F. JOLIOT[2] und seine Mitarbeiter v. HALBAN und KOWARSKI schon im Frühjahr 1939 festgestellt, daß bei den Spaltprozessen zusätzlich noch einige Neutronen abgegeben werden, sozusagen als Nebenreaktion.

Mit dieser auch von amerikanischen Forschern unabhängig von JOLIOT gemachten Erkenntnis wurde der Gedanke einer Auswertung der Atomenergie zum ersten Male in den Bereich des Möglichen gerückt, worauf von S. FLÜGGE[3], damals im Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie, wohl zum ersten Male in der Öffentlichkeit hingewiesen wurde.

Mit der Gewinnung zusätzlicher Neutronen bei den Spaltprozessen, die ja durch Neutronen ausgelöst werden, können, wenn die neuen Neutronen immer wieder Uranatome treffen – also genügend spaltbares Material vorhanden ist –, die Vorgänge sich in kürzester Zeit lawinenartig vermehren: eine Kettenreaktion tritt ein; dabei frei werdende Energie wächst zu höchsten Beträgen an, die schließlich zu einer Explosion größten Ausmaßes führen muß.

In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse aber durchaus nicht so einfach, wie man vielleicht kurz nach der Auffindung der Uranspaltung angenommen hat. Auch eine beliebig große Menge des in der Natur vorkommenden Mischelements Uran gibt ohne besondere Zusätze und besondere Anordnungen weder eine Explosion noch eine Energie liefernde Maschine.

[1] L. MEITNER und R. FRISCH, Nature *143*, 239 (1939). – N. BOHR und J. A. WHEELER, Phys. Rev. *55*, 1124 (1939); *56*, 426 (1939).

[1] Der Ausdruck Spaltung (Fission) wurde von MEITNER und FRISCH eingeführt.

[2] F. JOLIOT, H. v. HALBAN und L. KOWARSKI, Nature *143*, 680 (1939).

[3] S. FLÜGGE, Naturw. *27*, 402 (1939).

Wir haben schon eingangs gehört, daß das Uran im wesentlichen aus zwei Isotopen besteht: dem Uran mit der Masse 238 und dem viel selteneren Uran 235, das im gewöhnlichen Uran nur zu 1:140 enthalten ist. Diese beiden Isotope verhalten sich nun den Neutronen gegenüber nicht gleich.

Für die Spaltungsvorgänge verantwortlich ist im wesentlichen nur das seltenere Isotop der Masse 235; besonders wirksam sind dabei verlangsamte Neutronen, also solche, die ihre ursprüngliche große Energie durch Zusammenstöße mit anderen Atomen eingebüßt haben. Beim häufigeren Uran 238 tritt dagegen ein anderer Vorgang auf, nämlich die Anlagerung eines Neutrons bestimmter Geschwindigkeit an das Atom unter Bildung eines künstlichen Uranisotops der Masse 239 (Resonanzprozeß). Schon einige Jahre vor der Auffindung der Spaltprozesse haben Meitner und ich diesen Anlagerungsprozeß aufgefunden und das künstliche Uranisotop als β-strahlenden 23-Minuten-Körper identifiziert. Als β-Strahler muß dieses Isotop des Elements mit der Kernladung 92 in einen Vertreter des nächsthöheren Elements, also mit der Kernladung 93, übergehen. Wir selber konnten damals mit unseren schwachen Strahlenquellen diese Substanz zunächst nicht nachweisen. Sie wurde zuerst in den Vereinigten Staaten von Amerika aufgefunden und später Neptunium genannt.

Wir beobachten in dem Mischelement Uran also zwei ganz verschiedene Vorgänge: 1. die vor allem durch langsame Neutronen erfolgende Zerspaltung des Urans 235, die die Quelle neuer Neutronen ist und unter sehr großer Energieentwicklung vor sich geht; 2. die Anlagerung von Resonanzneutronen etwas höherer Geschwindigkeit an das häufige Uranisotop 238, ohne zusätzliche Neutronenabgabe, ohne besondere Energieentwicklung.

Nun haben die bei der Spaltung frei werdenden Neutronen ursprünglich eine sehr große Energie. Diese wird bei den Zusammenstößen mit dem Uran selbst und den sonst vorhandenen Elementen sehr schnell herabgesetzt. Aber bevor die für die *Spaltung* des seltenen Urans 235 besonders wirksame «thermische» Geschwindigkeit der Neutronen erreicht ist, durchlaufen sie die für die *Anlagerung* an das Uran 238 kritische «Resonanzgeschwindigkeit». Sie werden dabei von dem in viel größerer Menge vorhandenen Uran 238 weggefangen und gehen damit für die Spaltung verloren. Und wenn nicht dauernd neue Neutronen durch die Spaltvorgänge nachgebildet werden, kann keine Kettenreaktion zustandekommen.

Es liegt außerhalb des Rahmens dieser Mitteilung, auf die Arbeiten der Physiker, vor allem der vereinigten Amerikaner und Engländer, einzugehen, die diese Schwierigkeiten erkannt und überwunden haben. Die im Uran-Pile, dem Uranbrenner, gleichmäßig gesteuerte, die in der Atombombe ungesteuerte, explosionsartig sich steigernde Kettenreaktion waren das Ergebnis.

Hier soll noch kurz auf die Arbeiten eingegangen werden, die im Anschluß an die Auffindung der Kernspaltung im Institut des Verfassers (Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie) in den Jahren 1939–44 durchgeführt worden sind.

Nachdem dem Institut von etwa 1941 ab außer den bisher allein verwendeten Radium-Beryllium-Röhrchen als Neutronenquellen auch die Hochspannungsanlage des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Physik zur Verfügung stand, haben auch wir das Element 93 leicht nachweisen können. Es ließ sich nicht nur von allen Spaltprodukten unterscheiden und abtrennen, sondern auch von dem ihm chemisch recht nahestehenden Uran und Thorium.

Da auch dieser Vertreter des Elements 93 β-Strahlen aussendete, wußten wir, daß daraus ein Element 94 entstehen mußte. Aber auch die Dahlemer Hochspannungsanlage war zum Nachweis dieser langlebigen Substanz noch viel zu schwach. Der Körper wurde in den Vereinigten Staaten aufgefunden und Plutonium genannt. Seine Herstellung – zunächst in kleinen Bruchteilen von Milligrammen und später in Kilogrammen – durch die vereinten Arbeiten der amerikanischen und englischen Wissenschaftler war eine vorher nicht für möglich gehaltene Leistung.

Wir selbst konnten an derartige Aufgaben nicht herantreten, sondern bemühten uns, die sich als recht verwickelt herausstellenden verschiedenartigen Spaltprozesse in bezug auf ihre Entwirrung aufzuklären und die chemische Abscheidung der zahlreichen aktiven Atomarten durchzuführen.

In einer Tabelle, die wir 1944 im Kaiser-Wilhelm-Institut für Chemie über die Spaltprodukte aufgestellt haben, finden sich 25 verschiedene chemische Elemente in Form von mehr als 100 aktiven Atomarten als Produkte der Spaltung des einen chemischen Elements Uran. Die Zerspaltung erfolgt dabei immer in der Weise, daß zwei mittelschwere Elemente entstehen, deren Kernladungszahlen sich zu 92, der Kernladung des Urans, addieren. Wir fanden Vertreter aller Elemente, vom Brom mit der Kernladung 35 bis hinauf zum Praseodym mit der Kernladung 58. Die zu einem Element gehörigen, manchmal zahlreichen isotopen aktiven Atomarten sind charakterisiert durch ihre oft sehr verschiedenen Halbwertszeiten, also ihre verschiedenen Beständigkeiten. Es wurden Substanzen gefunden, deren Halbwertszeiten nur Sekunden betragen; wir haben aber auch solche nachgewiesen, die viele Jahre lang strahlen. Neben meinem Kollegen F. Strassmann nenne ich als besonders bewährte Mitarbeiter die Herren Seelmann-Eggebert, H. Götte, Frl. Clara Lieber.

Eine größere und viel ausführlichere Liste als unsere wurde Ende 1946 in Amerika erstmals veröffentlicht, als Frucht der vereinten Arbeiten der an der Aufklärung der Spaltprozesse beteiligten Wissenschaftler in den Vereinigten Staaten von Amerika. Die Tabelle fängt schon beim Element 30, dem Zink, an und geht

hinauf bis zum Element 63, dem Europium. Die Ausbeute an den von uns nicht angegebenen Spaltprodukten ist aber so klein, daß wir sie mit den uns zur Verfügung stehenden dürftigen Strahlenquellen, verglichen mit den viel tausendmal stärkeren Strahlenquellen in Amerika, keinesfalls hätten finden können.

Auch was die Charakteristik der Strahlen anbelangt, so ist die amerikanische Gemeinschaftstabelle naturgemäß sehr viel vollkommener als unsere.

Ebenso wie wir die am Anfang und am Ende der amerikanischen Tabelle stehenden Elemente geringer Intensität nicht finden konnten verhält es sich mit einer Anzahl langlebiger Atomarten unter den Spaltprodukten. Ihre Intensität war zu klein.

Anders verhält es sich mit den kurzlebigen Produkten. Hier wurde es fast zu einem gewissen Sport ausgebildet, Methoden auszuarbeiten, die ein möglichst schnelles Arbeiten ermöglichten. Über diese schnellen Abscheidungen seien noch ein paar Bemerkungen erlaubt. So fanden wir neben einer Reihe stabilerer Alkalimetalle ein aktives Zäsium von etwa 40 Sekunden und ein aktives Strontiumisotop von 90 Sekunden Halbwertszeit. Um diese Substanzen frei von allen anderen aktiven Spaltprodukten zu gewinnen, konnten wir unmöglich das bestrahlte Uran auflösen und verarbeiten.

Wir halfen uns, indem wir uns «hochemanierende» Uranpräparate herstellten, aus denen die aktiven Edelgase zu einem hohen Prozentsatz bei gewöhnlicher Temperatur herausdiffundierten. Die Alkalimetalle sammelten wir als «aktive Niederschläge» an einer negativ geladenen Platte. Die Verarbeitung des an der Platte niedergeschlagenen unsichtbaren Substanzgemischs war dann so schnell möglich, daß zum Beispiel das radioaktiv reine, auch rubidium- und erdalkalifreie Zäsium als Zäsiumsilikowolframat 1,2–1,4 Minuten nach Unterbrechung der Bestrahlung im Zähler lag. Die Zeit für das von allen übrigen Produkten abgetrennte Gemisch Zäsium + Rubidium, nach anderen Methoden gewonnen, lag bei 1,6–1,8 Minuten.

Sollten die recht komplizierten Mischungen etwas länger lebiger Umwandlungsprodukte der Edelgase untersucht werden, so konnte man so vorgehen, daß die Edelgase während der Bestrahlung der Uranlösung durch verschiedene Kältemischungen geschickt wurden, von denen die eine das radioaktive Xenon, die andere das Krypton adsorbierten. Dadurch erzielte man unmittelbar eine Trennung der Zäsium-Barium-Lanthan-Gruppe vom Rubidium-Strontium-Yttrium.

Die kurzlebigen reinen Jod- und Bromisotope von ungefähr 30 Sekunden, 50 Sekunden, 3 Minuten und 1,8 Minuten Halbwertszeit wurden 3 bis 3,5 Minuten nach Unterbrechung der Bestrahlung gemessen, reines, umkristallisiertes Barium nach kaum mehr als 2 Minuten, usw.

Wenn nach sehr kurzer Bestrahlung und schnellem Arbeiten erkannt war, daß bei irgendwelchen Isotopenmischungen Reste kurzlebiger Isotope anwesend waren, dann wurden durch längere Bestrahlung und ruhiges Arbeiten zunächst die stabileren Isotope genauer in ihrer Intensität und Halbwertszeit ermittelt. Mit ihrer Kenntnis war dann der Rückschluß auf die Anwesenheit und die Zerfallszeit der kurzlebigen nicht schwer.

Wir glauben, daß von diesen kurzlebigen Substanzen eine ganze Anzahl in der ausführlichen amerikanischen Tabelle unmittelbar von uns übernommen wurden.

Es ist zu hoffen, daß auch die in den Vereinigten Staaten durchgeführten Abscheidungsmethoden allmählich der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden. Außer der Zusammenfassung der Ergebnisse vom Herbst 1946 sind diese Untersuchungen meines Wissens ja noch nicht publiziert. Sicher werden diese Veröffentlichungen dann eine Quelle reichster Belehrung und Anregung bilden für die Glücklichen, die noch die Möglichkeit haben, auf diesem reizvollen Gebiete der Radiochemie weiterzuarbeiten.

Summary

At the beginning a few remarks are made concerning the constitution of the atomic nucleus.

A description follows about the work completed with LISE MEITNER and Fr. STRASSMANN from 1935–38 about the products, taken for „trans-uranium elements", which were observed after the radiation of the uranium with neutrons, all of them having proved to be representatives of elements of medium size since the discovery of the fission of uranium.

Full details are then given about the way which in the end led HAHN and STRASSMANN to the discovery of the fission of uranium.

Finally the researches are mentioned which have been pursued in the institute of the author, the Kaiser Wilhelm Institute for Chemistry in Berlin-Dahlem, from 1939–44.

Von der Mathematik der nervösen Ordnungsleistung

Von Erich v. Holst, Heidelberg[1]

Die Überschrift mag Zweifel erwecken: Was haben Nervensystem und Mathematik miteinander zu tun? Erscheint es nicht widersinnig, dieses erdachte System leerer Begriffe auf jenes Organ anzuwenden, das Teile des Körpers leitend verbindet, ihre Tätigkeit aufeinander abstimmt, durch mannigfache Reflexe regulierend in das innere Getriebe eingreift und zugleich das äußere Tun und Lassen bestimmt, auf jenes rätselhafte Gebilde, von dessen Funktion auch unser psychisches Erleben irgendwie abhängt? In der Tat, auf den ersten Blick erscheint es so – und auch noch auf den zweiten –, wenn wir die zwei großen Etappen wissenschaftlicher Analyse der nervösen Funktion bescheiden so nennen wollen. Die erste Etappe, beherrscht von der Überraschung, auch an diesem Organ Gesetze zu entdecken, und überzeugt, alles Geschehen durch feste Beziehungen zwischen Reiz und Reaktion erklären zu können, stand unter dem Zeichen des *Reflexbegriffes*, dem sich alles, selbst das höhere Verhalten («bedingte Reflexe») unterzuordnen hatte. Die zweite Etappe, ins Feinere der nervösen Funktion mit der elektrophysiologischen Registriertechnik eindringend, zerlegte das nervöse Geschehen in eine *Summe frequenter* oszillierender *Entladungsfolgen* der Nervenzellen und -fasern, vorerst mit wenig Aussicht, daraus wieder ein harmonisches Ganzes aufbauen zu können.

Beide Verfahren haben ihre großen Verdienste, beide ihrem Nutzen Abbruch getan durch Verabsolutierung ihrer Resultate, denn die Tätigkeit des Nervensystems ist vielschichtig. Es gibt Reflexe im strengen Sinne, aber es gibt auch eine Fülle von Vorgängen, die diesen Begriff sprengten, wollte man sie ihm einordnen. Es gibt schnelle oszillierende Entladungsvorgänge in Menge, aber es gibt darüber hinaus eine Fülle langsamer rhythmischer und unrhythmischer Prozesse, von denen wir bisher noch wenig Genaues wissen. Jede experimentelle Methode zieht ihren besonderen gedanklichen Aspekt vom funktionellen Aufbau des Nervensystems nach sich.

Hier sei von einer Methode und einem Aspekt die Rede, die weder zum Reflex- noch zum Entladungsbilde passen und die uns in eine *neue* unbekannte *Schicht* dieses rätselvollen Organs einführen: dorthin, wo «*Mathematik*» sichtbar wird. Die Aufgabe, die hier geleistet wird, ist vielleicht die charakteristischste für das zentrale Nervensystem überhaupt: die Bewegungen des Körpers und der Glieder zu erzeugen und zu ordnen. Die Entstehung der *koordinierten Bewegung, der Harmonie* des gesamten Bewegungsapparats heißt also unser Problem.

Wer das Spiel seiner eigenen Glieder oder derjenigen eines Hundes, einer Eidechse, eines Insekts beim Schreiten beobachtet, wird bemerken, daß dabei mehrere Gelenke zusammenarbeiten, die sich abwechselnd beugen und strecken. Doch gehen sie nicht gleichzeitig, sondern in bestimmter Abfolge aus der einen in die andere Bewegungsphase über; es herrschen zwischen den rhythmischen Schwingungen der Einzelgelenke gewisse Phasenabstände, die Ursache dafür, daß das Bein nicht einfach hin- und herpendelt, sondern sich in einer bestimmten, zum Beispiel elliptischen Bahn bewegt. Die gleiche Erscheinung bestimmter Phasenabstände zeigt noch deutlicher ein Blick auf die Bewegung verschiedener Gliedmaßen: unser rechtes und linkes Bein schwingen gegensinnig, d.h. im Phasenabstand eines halben Gesamtschrittes, ebenso bei Pferd und Hund im Trab z.B. das Vorder- und Hinterbein der gleichen Seite. Beim Übergang zu Schritt oder Galopp ändern sich diese Beziehungen. Betrachten wir das Laufen vielfüßiger Tiere – Spinnen, Krebse, Tausendfüßler – oder die Bewegung der Körpersegmente von «schlängelnden» Fischen oder Schlangen, so sind hier die Phasenabstände geringer: ein Bein oder Segment ist seinem Nachbarn um den Bruchteil einer Schwingung voraus, wodurch im Ganzen «Wellen» über die Beine oder den Leib wandern.

Damit lassen sich aus der bunten Vielfalt der tierischen Bewegung 2 Fragen herausschälen: 1. Wie entsteht überhaupt die rhythmische Bewegung der einzelnen Glieder? 2. Wie kommt die Einhaltung bestimmter Phasenbeziehungen zwischen den Muskeln derselben oder verschiedener Gliedmaßen oder Segmente zustande? Die erste Ära der Erforschung des Nervensystems hatte auf beide Fragen eine schnelle Antwort bereit: Rhythmus und Bewegungsordnung sind Reflexe, ein Muskel erzeugt bei seiner Verkürzung einen Reiz, der seinen Gegenspieler reflektorisch verkürzt und umgekehrt (Kettenreflex); ein Glied löst reflektorisch die Bewegung des nächsten aus (Reflexkette). Diese Antwort verdankt ihre auch heute noch allgemeine Beliebtheit weniger ihren Beweisen – die dürftig sind – als ihrer Einfachheit. Wäre sie richtig, so trennte eine tiefe Kluft die niederen Funktionen der Bewegungskoordination von den höheren des Verhaltens und Handelns – denn hier hat der Reflexbegriff allen Bemühungen zum Trotz vollkommen versagt. Sie ist, wie ich zeigen möchte, nicht richtig; uns bleibt die Hoffnung auf ein zusammenhängendes Verständnis der zentralnervösen Leistung erhalten.

Beweise gegen die Reflextheorie der Bewegungskoordination gibt es verschiedene; es sei nur erwähnt, daß Durchtrennung aller oder der meisten Nervenbahnen, durch die Reflexreize zentralwärts geleitet werden können, die Entstehung geordneter Bewegung

[1] Zoologisches Institut der Universität Heidelberg.

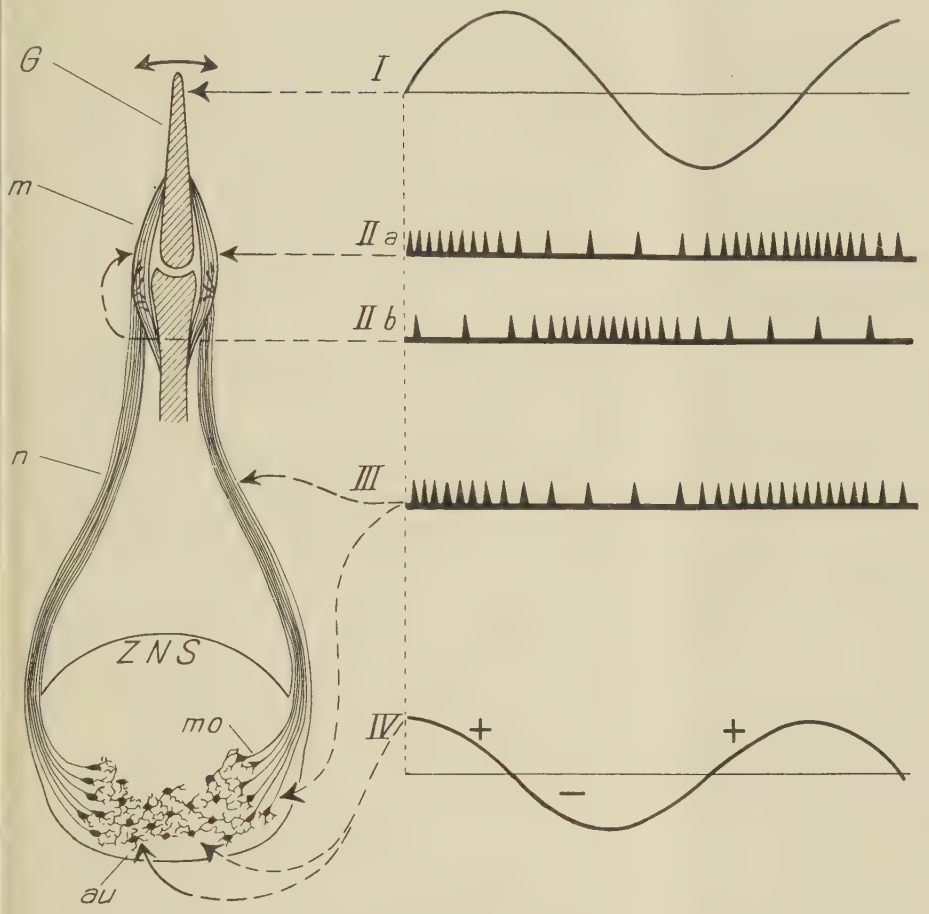


Abb. 1. Einfaches Schema zur Erläuterung der Tätigkeitsform verschiedener, beim Bewegungsablauf beteiligter Elemente.

I Schwingende Bewegung des Gliedes *G*.

II Oszillierende Tätigkeitsform zweier antagonistischer (*a* und *b*) Muskelelemente (*m*).

III Entsprechende oszillierende Tätigkeitsform einer motorischen Ganglienzelle (*mo*) oder Nervenfaser (*n*).

IV «Schwingende» Arbeitsweise der hypothetischen, den motorischen Elementen vorgelagerten «automatischen» Zellen (*au*) des Zentralnervensystems (*ZNS*). Die Aufgabe dieser Elemente ist es, das antagonistische Gleichgewicht der motorischen Elemente rhythmisch zu verschieben. Die Aktivitätsformen von *I–III* sind (z. B. mechanisch, optisch, elektrisch) registrierbar; Kurve *IV* ist aus der Analyse der «relativen Koordination» (s. S. 379, Kol. 2) erschlossen.

nicht verhindert, ja daß in manchen Fällen sogar nach völliger chirurgischer Abtrennung aller Peripherie noch geordnete rhythmische Aktionsströme vom isolierten Zentralnervensystem ableitbar sind. Die Bewegung und ihre Ordnung sind rein zentraler («automatischer») Herkunft. Periphere Reize können die Aktivität des Nervensystems zwar anregen, hemmen, modifizieren, doch dieses ist auf sie nicht angewiesen. Eine «tiefere» Schicht hält schon alle «Bewegungsmuster» bereit, um sie jederzeit an die Oberfläche des Tuns entlassen zu können.

Viel weniger leicht als die Reflextheorie hat es die «oszillatorische» Theorie des Zentralnervensystems mit einer handlichen Vorstellung der Bewegungskoordination. Da die Entladungsserien der einzelnen Neurone um ein Vielfaches frequenter sind als der Takt der schwingenden Gliedmaßen, so macht ihr schon die Erklärung langsamer rhythmischer Muskelbewegungen Mühe. Die mindestens denkbare Hypothese von kettenartig aneinandergekoppelten Neuronen, durch welche ein Einzelimpuls in eine Impulsserie transformiert wird, wäre ein hypothetischer Lösungsversuch in dieser Richtung. Doch wird uns von hier aus kein gangbarer Pfad zum Verständnis der Bewegungsordnung sichtbar. Wir müssen doch wohl eine andere Schicht zu Hilfe nehmen, welche nicht mehr oszillatorischen Charakter trägt und eben darum der Aktionsstromtechnik wenig zugänglich ist.

Das Schema Abb. 1 mag diesen Gedanken erläutern: der äußeren Betrachtung sichtbar ist allein das schwingende Glied mit seinen sich abwechselnd verkürzenden Muskeln. Einen ersten Schritt in die Tiefe bedeutet die Aufnahme der Aktionsströme der Muskeln: Verkürzung und Erschlaffung lösen sich in alternierende Serien von Einzelzuckungen der Muskelfasern auf, die sich bald dichter, bald spärlicher folgen. Das gleiche Bild ergibt die Aktionsstromableitung von den motorischen Nervenfasern oder den zugehörigen Nervenzellen selbst. Die Arbeitshypothese nun, ohne die wir alles Folgende nicht verstehen können, lautet: Die oszillatorische Arbeitsweise ist nicht konstitutiv für die Funktion des Nervensystems überhaupt, es handelt sich dabei vielmehr nur um eine Sonderanpassung, entwickelt zur einfachsten Lösung der Aufgabe der «Reizleitung» in Anlehnung an die oszillatorische (tetanische) Natur der Bewegungsmuskeln. Zwar trägt das System der peripheren und zentralen Leitungskabel samt ihrem Zubehör an Zellen diesen Charakter, jedoch in jener *tieferen* Schicht, wo Bewegungsrhythmus und Koordination, wo Handeln und Verhalten sich ausbilden, gleicht das Zentrum formal wieder mehr der *äußersten Peripherie*. Soweit unsere Hypothese. Wenn sie richtig ist, dann dürfen wir hoffen, durch methodische Untersuchung der peripheren Bewegung mehr und Genaueres über die zentrale Koordination und ihre Gesetze zu erfahren als durch die übliche Aktionsstromtechnik. Wieweit der

Erfolg diesem Gedanken recht gibt, bleibe dem Urteil des Lesers überlassen, der unserer Darstellung zu folgen unternimmt.

Daß beim Schwimmen und Kriechen, beim Laufen und Fliegen die Bewegungsorgane in bestimmter Folge arbeiten, daß es allenthalben charakteristische «Gangarten» gibt, ist altbekannt. Die genauere Beschreibung dieser Bewegungsordnung war zugleich der Ansatzpunkt für die Lehre von der Reflexkoordination. Denn wo ein Bein mit gesetzmäßiger Bestimmtheit der Bewegung seines Vordermannes nachfolgt, da liegt der Schluß von einem *post hoc* auf ein *propter hoc* nahe. Im Falle einer Bewegungswelle würde dann ein reflektorischer Erregungsprozeß mit der gleichen Geschwindigkeit durch das Nervensystem laufen, mit der die sichtbare Welle über die Gliedmaßen oder Segmente wandert. Indessen ist hier Vorsicht geboten: Was wir tatsächlich feststellen können, sind ja nur die Phasenabstände der Einzelschwingungen. Man hat ohne Bedenken das *subjektive* Phänomen fortlaufender Wellen auf das beobachtete *Objekt* übertragen und daran z. B. Folgerungen über die Geschwindigkeit der «Erregungsleitung» angeknüpft, die in der Tat nicht gerechtfertigter sind als z. B. Schlüsse über die «Fortleitung» eines Bildes über eine Kinoleinwand. Und noch ein anderer Fehler schlich sich ein: die Angaben über die Bewegungsordnung, über die «Ganggesetze» waren nicht exakt genug. In der Tat: sie waren gerade um so viel zu ungenau, als sie die Bewegungsordnung zu präzise festlegten! Das war ein kleiner, aber folgenschwerer Fehler; denn er begründete eine starre Auffassung von der nervösen Ordnungsleistung für die tatsächlich Wandelbarkeit, «Plastizität», wie Bethe es genannt hat, so kennzeichnend ist. Diese gewisse «Ungenauigkeit» nämlich ist gerade das Fenster, durch das wir die Wirkweise der zentralen Ordnungskräfte allein von außen her erkennen können; und dieses Fenster wurde damit von Anbeginn verschlossen.

Zu diesem unserem Leitgedanken ein einfaches Modellbild: Es sei die Aufgabe gestellt, aus der bloßen Beobachtung der Fortbewegung einer Reihe miteinander verbundener Fahrzeuge das Prinzip ihrer gegenseitigen Koppelung zu ermitteln. Die Aufgabe erscheint unlösbar, solange ein konstanter gegenseitiger Abstand der Einzelgefährte angenommen wird. Wird dagegen das Augenmerk auf Relativbewegungen zwischen ihnen (etwa bei Geschwindigkeitsänderungen oder beim Fahren auf unebenem Gelände) gerichtet, so ergibt sich sogleich eine Handhabe, denn bei starr mechanischer Beziehung gäbe es nur konstanten Abstand oder völligen Bruch jeder Bindung; bei elastischer Koppelung (z. B. durch eine Feder) müßten sich Relativbewegungen von einer Form zeigen, wie sie aus der sich ändernden Federspannung und der Massenträgheit folgen. Bei Koppelung durch magnetische Kräfte müßten dagegen etwaige Relativbewegungen wieder eine andere Form besitzen. Auf die Bewegungskoordination angewandt heißt das: es gilt, in der *Unregelmäßigkeit* der Bewegungen die *Regel*, in der Abweichung von starrer Ordnung die Ordnung zu erkennen.

Die Analyse gefilmter Bewegungen bringt uns auf den Weg. Das erste Ergebnis der Untersuchung zahlreicher Tierformen – Insekten, Hundert- und Tausendfüßler, Fische, Säuger und Mensch – ist überraschend einheitlich: die angegebenen Ordnungsformen, «Gangarten», bezeichnen allenthalben nur ein statistisches Durchschnittsverhalten, um das die tatsächliche Ordnung mehr oder weniger weit, ja nach dem Grade der inneren Aktivität und nach den äußeren Umständen, herumpendelt[1].

Einige Beispiele mögen das erläutern. Wir wollen etwa die Bewegungsbeziehung zwischen rechtem und linkem Vorderbein bei einer auf längerer Laufstrecke gefilmten *Heuschrecke* erfahren. Wir messen sie Schritt für Schritt aus, es zeigt sich, daß alternierende Bewegung (Phasenabstand = $^1/_2$ Schritt) am häufigsten ist, aber auch abweichende Phasenbeziehungen mit — wenn wir vom Alternieren ausgehen — absinkender

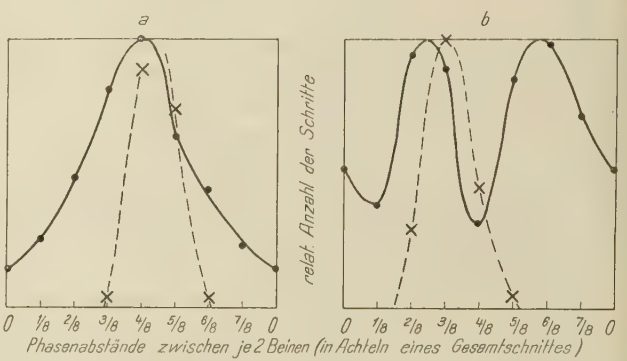

a
b
relat. Anzahl der Schritte
0 1/8 2/8 3/8 4/8 5/8 6/8 7/8 0
0 1/8 2/8 3/8 4/8 5/8 6/8 7/8 0
Phasenabstände zwischen je 2 Beinen (in Achteln eines Gesamtschrittes)

Abb. 2 *a*, *b*. Variationsstatistische Auswertung der Beziehung je zweier Beine (*a* des rechten und linken Vorderbeins, *b* des gleichseitigen Mittel- und Hinterbeins) einer auf dem Boden laufenden (x------x) bzw. an einem senkrechten Stab hochkletternden (•———•) Heuschrecke (*Locusta*). In einer längeren Filmstrecke sind die jeweiligen Phasenabstände Schritt für Schritt ausgemessen und in acht Klassen geordnet. Die Kurvenpunkte stellen die einzelnen Klassengrößen dar. Nähere Erläuterung im Text.

Häufigkeit vorkommen. Es ergibt sich in diesem Fall die gestrichelte Variationskurve von Abb. 2*a*. Diese besagt: die Bewegung pendelt, jedoch wenig, um den bevorzugten Phasenabstand von $^1/_2$ Schritt herum. Ein ganz ähnliches Bild ergibt zum Beispiel auch der Vergleich des gleichseitigen Mittel- und Hinterbeins, nur liegt der Kurvengipfel jetzt weiter links, das heißt der ausgezeichnete Phasenabstand ist geringer (Abb. 2*b*, gestrichelte Kurve).

Dieses Bild ändert sich mit einem Schlage, wenn wir das gleiche Tier an einem Stab hochklettern lassen: die Beziehungskurve beider Vorderbeine hat sich jetzt so weit verbreitert, daß tatsächlich *sämtliche* möglichen Phasenbeziehungen, jedoch mit ungleicher Häufigkeit, vorkommen (Abb. 2*a*, ausgezogene Kurve). Das heißt aber, daß der Grad der inneren Koppelung beider Beine sehr erheblich abgenommen hat. Überraschender noch verhalten sich Mittel- und Hinterbein:

[1] E. v. Holst, Erg. Physiol. *42*, 228 (1939); dort auch die ältere einschlägige Literatur.

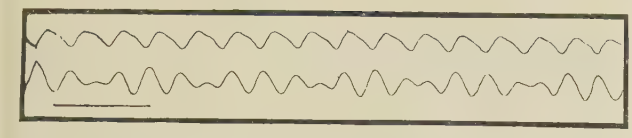


Abb. 3. Graphische Registrierung der spontanen Schwingbewegungen von 2 Flossen (oben linke Brustflosse, unten Rückenflosse) eines enthirnten Fisches (*Labrus*). Der untere Rhythmus zeigt das Bild einer harmonischen Schwingung. (Zeitstrecke: 2 sec).

der Koppelungsgrad sinkt auf einen Bruchteil, dazu aber hat die Kurve zwei neue Gipfel, von denen keiner genau mit dem alten zusammenfällt (Abb. 2*b*, ausgezogene Kurve). Die bevorzugte Phasenbeziehung hat sich gewandelt, wir haben eine neue «Gangart» vor uns.

In mancher Hinsicht noch lehrreicher ist das Verhalten des *Hundertfußes Lithobius*, der im Laufen Bewegungswellen zeigt, wobei ein Bein zum nächsten den Phasenabstand von etwa $^1/_6$ Schritt einhält. Dieses Tier hat, wie viele Verwandte, die Gabe, ein Bein, an dem man es festhält, selbst abzuwerfen; und danach zeigt sich ebenfalls unmittelbar eine veränderte Laufordnung. Beim intakten Tier ist die Bewegung eines Beins mit der seines gleichseitigen Nachbarn ziemlich fest verkoppelt. Die Analyse ergibt eine spitzgipfelige Kurve. Wird nun in der Nachbarschaft eine Anzahl anderer Beine amputiert, so sinkt erstens der Koppelungsgrad, zum zweiten aber steigt der Phasenabstand der betrachteten Beine von $^1/_6$ auf fast $^1/_2$ Schritt an! Auch die Beziehung zwischen Beinen weiter voneinander entfernter Segmente ändert sich völlig, wenn einige dazwischenliegende (bis zu 4) Extremitätenpaare entfernt werden. Dazu sinkt der Koppelungsgrad sehr stark ab. Bei noch größerer Beinlücke verschwindet jede Bindung: die vorne gelegenen Gliedmaßen laufen dann unabhängig von den hinteren in einem schnelleren Takt.

Die Regel, daß mit abnehmender Beinzahl zwischen den restlichen Beinen die Phasenabstände zunehmen, hat ihre genaue Parallele im Verhalten der Formen mit von Natur verschiedener Beinzahl. Man kann in der Tat aus einem *Lithobius*, wenn man ihm 4 Beinpaare läßt, ein nach Spinnenart laufendes Tier, läßt man ihm deren 3, ein «Insekt» machen, während er mit 2 Beinpaaren wie eine Eidechse oder ein Hund im Kreuztrab läuft. Und zwar ist dabei innerhalb weiter Grenzen der anatomische Abstand zwischen den erhaltengebliebenen Beinen ziemlich gleichgültig!

Was bedeutet nun all dieses? Fragen wir nach dem *biologischen Sinn* der Ordnungsumstellungen, so ist die Antwort leicht zu geben: es handelt sich ersichtlich um zweckmäßige Anpassungen an die jeweiligen technischen Bedingungen der Fortbewegung. Bei der langsam einen Zweig erkletternden Heuschrecke sinkt die innere Bindung der Beine, «denn» jedes muß selbst seinen Fußpunkt suchen. Und die neuen Gangarten des beinarm gemachten *Lithobius* gleichen nicht bloß «zufällig» denen der Spinnen, Insekten oder Vierfüßer; «denn» es handelt sich hier jeweils um die bewegungsmechanisch zweckmäßigste Koordinationsform. Schlechter steht es mit der *physiologischen Erklärung*. Die Möglichkeit solcher Umstellungen, ihre weitgehende Unabhängigkeit von der anatomischen Lage der Beine und schließlich auch das Nachlassen der Koppelung zwischen 2 Beinen nach Beinverlust an anderer Stelle, diese Erscheinungen zeigen nur sehr eindringlich, daß die Koordination ein labiler *dynamischer Gleichgewichtszustand* ist, der das ganze System *einheitlich* ergreift, der also nicht zu einer Kette von Einzelreflexen oder einer zentralen «Erregungswelle» oder dergleichen degradiert werden darf! Doch über diese Schlüsse negativen Charakters hinaus bleibt alles weitere noch dunkel. Sicher ist allein der wichtige Befund, daß es so etwas wie eine *zentrale Koppelung* gibt, die quantitativen Änderungen unterliegen kann. In Erinnerung an unser Beispiel mit den aneinandergekoppelten Fahrzeugen muß es unsere nächste Aufgabe sein, diesen Koppelungsfaktor genauer zu erfassen. Doch dazu bedarf es einer exakteren Methode.

Als über Erwarten günstiges Objekt zur genauen graphischen Registrierung der Gliederbewegungen erwiesen sich Meeresfische (*Labrus, Serranus, Sargus* u. a.), die durch schwingendes Pendeln ihrer verschiedenen Flossen bei meist unbewegtem Leib durch das Wasser gleiten. Der aufmerksame Beobachter nimmt wahr, daß die einzelnen Flossen oft nicht in bestimmter «Gangart», sondern in verschiedenem Takt unter Ausbildung mannigfacher Bewegungsperioden arbeiten. Diese Bewegungen gehen nun mit wunderbarer Ebenmäßigkeit weiter, sobald man (in Narkose) durch eine bestimmte Schnittführung das Hirn ausschaltet, dessen Aufgabe ja in einer ständigen Beeinflussung der Körperbewegung, in Anpassung an die jeweiligen Sinneseindrücke, besteht. So wird der Organismus zu einem *Präzisionsapparat*, der zugleich mit hoher Empfindlichkeit auf äußere Körperreize und innere

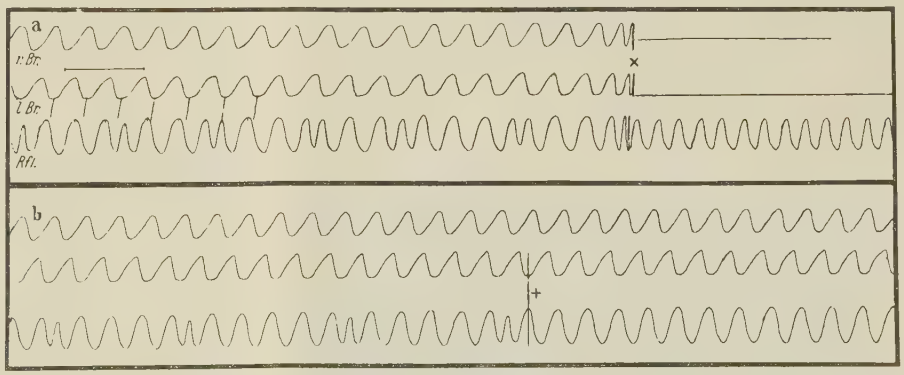


Abb. 4. Spontanes Schwingen von 3 Flossen (rechte, linke Brustflosse, Rückenflosse) eines enthirnten Fisches (*Labrus*). In *a* ist bei × die Schreibfläche vorübergehend angehalten und durch einmaligen Druck auf den Rücken die Brustflossenautomatie gehemmt. Der Rückenflossenrhythmus (untere Kurve) zeigt unter dem Einfluß beider Brustrhythmen quasiharmonische (frequenzgekoppelte) Schwingungen, die in *4b* bei + spontan in Gleichtakt mit den Brustflossenrhythmen übergehen (Zeitmarke: 2 sec).

Arbeitsbedingungen (wie Sauerstoffzufuhr, Temperatur, Narkosemittel usw.) reagiert, während seine Bewegungen über viele Stunden spontan weitergehen. «*Urbilder der Mathematik*» hat ein bekannter theoretischer Physiker solche Bewegungskurven, wie sie die Abb. 3–6 zeigen, genannt.

Diese Bewegungsbilder zeigen das Gesuchte in Reinkultur: die Regel in der scheinbaren Regellosigkeit, d. h. in der Abweichung von Gangarten mit festgelegten Phasenbeziehungen. Die Zahl verschiedener Periodenformen erschien zunächst (in einem Kurvenmaterial von vielen hundert Metern) unübersehbar, da jeder Außenreiz, jede innere Zustandsänderung in ganz bestimmter Weise die gesamte zentrale Dynamik beeinflussen, wodurch sich immer neue Verhältnisse ergeben. Doch führt eine genauere formale Betrachtung zunächst zur Unterscheidung zweier Haupttypen von Perioden: der *erste* Typ ist in Physik und Technik allbekannt; es sind *harmonische Schwingungen*, wie sie durch Überlagerung von zwei oder mehr einfachen sinusförmigen rhythmischen Vorgängen verschiedener

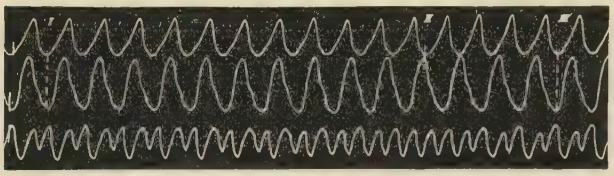


Abb. 5. Spontane Flossenschwingungen eines Fisches wie in Abb. 3 und 4. Periodenbildung im unteren Rhythmus, solange beide oberen gleichsinnig schwingen (bei *I* und *III*). Verschwinden der Periodik, wo beide oberen Rhythmen gegensinnig schwingen (bei *II*).

Frequenz entstehen (Abb. 3 und 5). Der *zweite* Typ umfaßt eine Gruppe von Periodenformen anderer Art, die der Physiker *quasiharmonische* (frequenzgekoppelte) Schwingungen nennt (Abb. 4). Sie sind die für uns zunächst interessantere Erscheinung, denn in ihnen verbirgt sich der gesuchte Koppelungsfaktor. Betrachten wir sie also etwas näher!

Im Gegensatz zu den harmonischen Schwingungen ist die Amplitude der Schwingungen hier fast, (manchmal völlig) konstant, dagegen zeigt die Frequenz starke Schwankungen in einem langsameren Takt, der durch das Frequenzverhältnis beider schwingenden Flossen bestimmt wird (Abb. 4 *a* und *b*). Diese Periodizität erlischt, sobald man den nichtperiodischen, «führenden» Rhythmus (oder die führenden Rhythmen) zum Stillstand bringt, (Abb. 4*a*). Sie wird geringer, wenn man ihn schwächt. Sie erlischt aber auch, wenn man ihn über ein gewisses Maß hinaus stärkt oder aber den periodischen Rhythmus schwächt: dann nämlich vermag dieser seine abweichende Eigenfrequenz nicht mehr aufrechtzuerhalten, er geht sprunghaft in den Takt des «stärkeren» Rhythmus über (Abb. 4*b*). Der in diesem Sinne «stärkere» Rhythmus kann sowohl der langsamere als auch der schnellere sein; auch kann die «Führung» je nach den sonstigen Umständen wechseln. Bei genauer Auswertung zeigt sich aber stets, daß auch der geführte auf den führenden Rhythmus zurückwirkt, wobei immer die von beiden Seiten «angestrebte» Phasenlage die gleiche ist.

Es ist deutlich, daß es sich hier um einen «Kampf» zwischen verschiedenen «Zentren» handelt, die übrigens nachweislich an verschiedenen Orten im Rückenmark verteilt liegen, entsprechend der Lage der zugehörigen Flossen. Die «Kämpfer» sind offenbar die automatisch tätigen Elemente («Zellgruppen») der erwähnten tieferen Schicht mit ihren verschiedenen Eigenfrequenzen, ihre «Waffe» aber ist der gesuchte Koppelungsfaktor. Eine eingehende Kurvenanalyse, mit deren Darstellung der Leser verschont sei, gestattet genauere formale Angaben über seine Wirkungsart[1].

Nennen wir die von zwei betrachteten schwingenden Flossenstrahlen angestrebte Phasenlage die *Koaktionslage* (die Rhythmen koagieren in diesem Phasenabstand), dann ist die Koppelungswirkung gleich Null in der Koaktionslage selbst und in der (durch den Phasenabstand einer halben Schwingung von ihr unterschiedenen) Gegenlage. Entfernt sich der Phasenabstand aus diesen beiden ausgezeichneten Beziehungen, dann nimmt der Koppelungseffekt allmählich bis zu einem Maximum zu, das sich in der Mitte zwischen beiden befindet. Und zwar ist die Wirkung auf beide Rhythmen immer entgegengesetzt: läuft Rhythmus *a* dem Rhythmus *b* aus der Koaktionslage voraus, dann wird *a* verlangsamt, *b* beschleunigt; der Effekt steigt zunächst an und sinkt bei Erreichen der Gegenlage auf Null ab, um bei weiterem Vorrücken von *a* gegen *b* sich ins Gegenteil zu verkehren. Jetzt wird *a* beschleunigt, *b* verlangsamt, bis nach einem vollen Umlauf *a* und *b* wieder in Koaktionslage sind und der Koppelungseinfluß erneut gleich Null wird. Auf diese Weise kommt die Frequenzperiodik von Abb. 4 zustande. Ein rhythmischer Prozeß ist also an den anderen wie mit einem Gummifaden angebunden, dessen Spannung jedoch über eine gewisse Streckung hinaus wieder auf Null absinkt.

Ich habe für diesen Koppelungsfaktor den ganz unverbindlichen Namen *M-Effekt* («Magneteffekt») vorgeschlagen. Daß es sich dabei um einen rein zentralen Prozeß handelt, an dem Reflexreize — etwa solche, die beim Flossenschwingen in Haut oder Muskeln entstehen können — nicht ursächlich beteiligt sein müssen, ist experimentell erwiesen. Nur nebenbei sei noch erwähnt, daß es möglich ist, den M-Effekt durch ein physikalisches Modell mit in bestimmter Weise verkoppelten trägheitsfreien rhythmischen Bewegungsabläufen formal genau nachzuahmen[2].

Worin mag nun der M-Effekt chemophysikalisch bestehen? Die Frage hängt mit derjenigen nach der Natur der rhythmischen Automatie selbst eng zusammen. Handelt es sich, wie ich vermute, um chemische «Schwingungskreise», um eine rhythmische Stoffproduktion, durch welche die automatischen

[1] E. v. Holst, Pflügers Arch. *237*, 655 (1936).
[2] E. v. Holst, Erg. Physiol. *42*, 228 (1939).

Zellgruppen die motorischen Zellen zu ihren peripheren Entladungsserien anregen? Eine sicher begründete Antwort läßt sich nicht geben; die Chemie verfügt noch nicht über Methoden zur Feinanalyse so hoch empfindlicher Organfunktionen. Man wird sich langsam von außen her (z. B. durch Verabreichung von bestimmten Substanzen auf dem Blutwege) an das Problem herantasten und so zunächst nur Indizien für die mögliche Natur des Vorganges sammeln müssen.

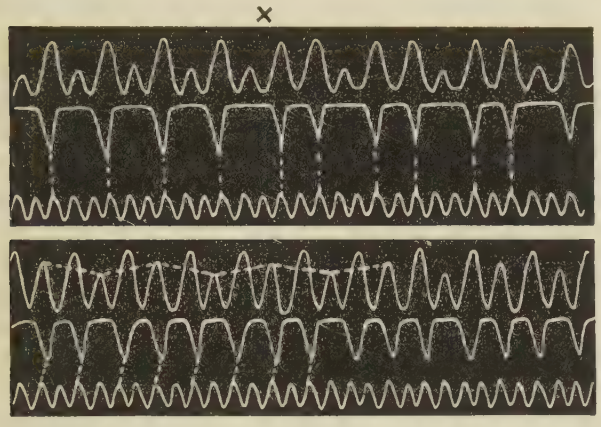


Abb. 6. Kompliziertere Bewegungsperioden dreier Flossen eines enthirnten Fisches (*Sargus*). In *a*: Frequenzverhältnis der Rhythmen (von oben nach unten) zunächst 2:1:3, von der Mitte (×) ab sprunghafter Übergang in 3:2:5 infolge allmählicher Änderung der O_2-Zufuhr. In *b*: Frequenzverhältnis 5:3:6. (Die gestrichelten Linien sollen die Übersicht über die Perioden erleichtern.)

Wenden wir uns nun der anderen Gruppe von Erscheinungen zu, den harmonischen Schwingungen! (Abb. 3 und 5). Im reinen Falle, wo keine M-Wirkung beteiligt ist, sind hier die Frequenzen der Einzelrhythmen durchaus voneinander unabhängig und durch äußere Reize, jede für sich, variierbar, wie es dem Wesen überlagerter Schwingungen entspricht. Daß es sich in der Tat um eine physiologische Überlagerung handeln muß, bezeugen viele Daten: wird einer von beiden Rhythmen gehemmt, so tritt die Frequenz des anderen rein hervor; überlagern sich zwei Rhythmen verschiedener Frequenz einem dritten (Abb. 5), so addiert und subtrahiert sich mit ihrer fortlaufenden gegenseitigen Phasenverschiebung auch ihre Wirkung auf den dritten Rhythmus u.a.m.[1]. Dieses und manches Weitere scheint dafür zu sprechen, daß diese harmonischen Schwingungen im Rückenmark mit dem M-Effekt nichts Näheres zu tun haben. Doch ist dem nicht so: es zeigt sich nämlich, daß diejenige Phasenlage, in der bei Überlagerung zweier Schwingungen das Maximum der Bewegungsamplitude liegt, immer zugleich auch im Falle einer dazutretenden M-Wirkung die Koaktionslage ist.

Was das bedeuten könnte, darüber deckten erst gewisse Beobachtungen mit mehrfacher Registrierung einer Flossenschwingung eine Spur auf. Ebenso wie eine Extremität aus mehreren in Phasenabständen arbeitenden Gliedern, so besteht nämlich die Fischflosse aus mehreren in «Wellenform» schwingenden unabhängig innervierten Flossenstrahlen. Trennt man deren Hautverbindungen und registriert ihre Bewegungen einzeln, so zeigt es sich, daß zwischen ihnen die gleichen Erscheinungen auftreten können, wie zwischen den verschiedenen Flossen: einzelne Strahlen schwingen vorübergehend in abweichender Frequenz, und sogleich wird dann M-Wirkung und Überlagerung seitens ihrer Nachbarn sichtbar. Es spielt sich also im Kleinen das gleiche ab wie zwischen entfernten Zellgruppen im Großen. Diese Erscheinung spricht für eine gewisse «Lockerheit» der Bindung innerhalb der einer Flosse zugehörigen zentralen Elemente, eine Tatsache, die folgender Hypothese Raum gibt: Wenn im Kampf zweier automatischer Rhythmen (= Zellgruppen) verschiedener Frequenz keiner von beiden völlig obsiegt, dann entstehen reine quasiharmonische Schwingungen. Doch kann es leicht vorkommen, daß einzelne Teilgruppen des einen Zellkomplexes sich dem Takt des andern vollkommen anschließen, indem sie sich zugleich von ihren Nachbargruppen funktionell lösen. Dann aber werden die zugehörigen motorischen Zellen durch zwei Reizprozesse verschiedener Frequenz am gleichen Ort erregt, die sich in ihrer Wirkung überlagern, was die Muskelbewegung getreulich in Form von harmonischen Schwingungen widerspiegelt. Diese Vorstellung hat einiges für sich, bewiesen ist sie freilich nicht.

Es erscheint nun angebracht, zwei ordnende Begriffe einzuführen. Wir können alle Koordinationsformen, bei denen die Beziehung der Glieder so wenig schwankt, daß alle rhythmischen Bewegungen übereinstimmende Frequenz haben, unter den Begriff der *absoluten Koordination*, alle anderen, bei denen die Frequenzen verschieden sind und damit Periodenbildungen mannigfacher Art auftreten, unter den Begriff der *relativen* (gleitenden) *Koordination* fassen. Die relative Koordination ist der Gegenstand unseres Interesses, denn nur bei ihr treten die Kräfte sichtbar auf den Plan, die zwar auch bei der absoluten Ordnung, jedoch hier latent, wirksam sind.

Die relative Koordination ist ein bei Gliederfüßern und Wirbeltieren weit verbreitetes Phänomen, welches sogar auch bei Säugern und beim Menschen vorkommt. Daß zum Beispiel gar nicht so selten Hunde mit den Vorder- und Hinterbeinen in verschiedenem Takt laufen, wird zunächst unglaubhaft erscheinen — aus einem ganz bestimmten, am Schluß dargelegten psychologischen Grunde. Doch Filme beweisen es,

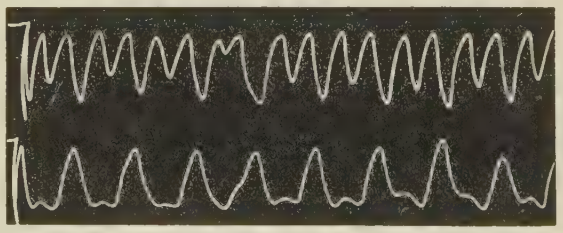


Abb. 7. Willkürliche menschliche rhythmische Armbewegungen im Taktverhältnis 2:1. Anstelle der erstrebten gleichmäßigen Einzelschwingungen treten (unbewußt) harmonische Schwingungen (gegenseitige Überlagerung beider Rhythmen) auf.

[1] E. v. Holst, Pflügers Arch. *237*, 655 (1936).

und deren Auswertung ergibt entsprechende Periodenbildungen, wie wir sie von Fischen kennenlernten[1].

Interessanter noch sind die Verhältnisse beim Menschen: veranlaßt man unvoreingenommene Personen, bei geschlossenen Augen beide Arme in verschiedenem Takt zu bewegen, dann gelingt das den meisten nicht oder sehr unvollkommen; der deutlich gespürte Widerstand ist offenbar das subjektive Korrelat des zwischen beiden Rhythmen wirksamen M-Effekts. Wo es doch gelingt, da treten Periodenbilder auf, die starke M-Wirkung und Superposition verraten (Abb. 7)[1]. Dabei kommen die entstehenden Abweichungen von der beabsichtigten Bewegung der Person selbst meist nicht deutlich zum Bewußtsein. Sie treten nicht etwa infolge, sondern trotz der auf die Bewegung hingelenkten Aufmerksamkeit auf. Auch bei nichtwillkürlichen rhythmischen Gliederbewegungen (beim Parkinson-Tremor) ist ferner das Auftreten von relativer Koordination nachgewiesen worden (R. Jung[2]).

Nach alldem kann kein Zweifel daran bestehen, daß wir es bei der relativen Koordination und den ihr zugrunde liegenden Vorgängen mit Dingen von ganz allgemeiner Bedeutung zu tun haben. Wir sollten darum die althergebrachten starren Vorstellungen von der nervösen Ordnung verlassen und uns in viel höherem Maße gewöhnen, *dynamisch* zu denken. Man kann leider nicht behaupten, daß sich unsere Anschauungen dadurch vereinfachen, im Gegenteil! vom «primitiv, aber falsch» sind wir auf dem Wege zum «komplizierter, aber richtiger», und unser Wunschziel: «einfach *und* richtig» liegt noch in weiter Ferne! Doch wird diese Einfachheit nie und nimmer primitive Anschaulichkeit, sondern allein: mathematische Formulierbarkeit heißen.

Indessen haben wir bereits jetzt einen großen Vorteil gewonnen: die *Einheit des zentralnervösen Geschehens*. Wer die alten Reflexvorstellungen verläßt und sich mit der Auffassung dynamischer Gleichgewichte im Nervensystem befreundet, für den besteht nicht mehr eine Kluft zwischen «niederer» und «höherer» zentralnervöser Leistung, zwischen reflektorischer Lokomotion und spontanem «höherem» Verhalten als zwei mit verschiedenem Maße gemessenen Welten, die die Natur — aus wer weiß welch merkwürdigem Zufall! — in *ein und demselben Organ* untergebracht hat. Die Konsequenz aus dieser wiedergewonnenen Einheit beginnt sich bereits zu zeigen: die in niederster Zone des Nervensystems gemachten Entdeckungen scheinen von Bedeutung sowohl für die Physiologie als auch die Psychologie des höchsten Nervensystems, des menschlichen Hirns.

Zum ersten Punkt können wir uns kurz fassen: es ist über 20 Jahre her, daß es Hans Berger gelang, auch von der menschlichen Hirnrinde Aktionsströme, und zwar rhythmische von recht langsamem Takt (etwa 10 Schwingungen pro sec) abzuleiten. Diese hirnelektrischen Rhythmen, die ununterbrochen, auch in Schlaf und Narkose, ablaufen und die bei geistiger Aktivität und im Affekt Rhythmen von höherer Frequenz Platz machen, sind seither Gegenstand unübersehbar zahlreicher Untersuchungen geworden, ohne daß ihre Entstehung und Funktion bisher eine einheitliche Klärung erfahren hätte. Bei mehrfacher Ableitung von verschiedenen Stellen der Rinde hat man nun festgestellt (Jung, Hugger[1]), daß auch zwischen diesen Rhythmen relative Koordination auftreten kann: es gibt Koppelungen und Überlagerungen, es gibt, wie im Fischrückenmark, einen Wechsel der jeweils «führenden» d. h. den Arbeitstakt der Umgebung beeinflussenden Zone. Was dieser Befund hier für eine Bedeutung hat, ist freilich heute noch eine offene Frage.

Zum zweiten, weitaus merkwürdigeren Punkt, der Beziehung zu «psychischen» Erscheinungen, müssen wir etwas weiter ausholen. Wir sind bisher analysierend vorgegangen, den Blick aufs Einzelne, Trennbare gerichtet. Der M-Effekt ist aber, entsprechend seiner eigenen Aufgabe, Bindungen zu stiften, von «synthetischem» Charakter, und es verlohnt, die umfassenderen «Synthesen» genauer zu betrachten, welche entstehen, wenn mehr als zwei Parteien (d. h. verschiedene Zellgruppen) im Spiel sind, wozu vor allem die Flossenrhythmen einladen. Man sollte zunächst meinen, daß dabei eine undurchsichtige Fülle von Kombinationen möglich wird, doch das Gegenteil ist der Fall: es treten nämlich neue Ordnungsregeln auf den Plan, die zuvor, im engeren Bereich, nicht sichtbar werden konnten. Ganz allgemein macht sich eine starke Tendenz zum Einspielen auf ganzzahlige Frequenzverhältnisse bemerkbar, wodurch Periodenbildungen höherer Ordnung entstehen. Innerhalb der schon bei drei Rhythmen theoretisch sehr großen Zahl von Kombinationsmöglichkeiten, wovon Abb. 6 drei Beispiele gibt, werden immer solche mit relativ einfachen Zahlenbeziehungen (1:2:3, 1:2:4, 1:3:4, 2:3:6, 3:4:6) bevorzugt, wobei die allgemeine Tendenz zu den einfachsten und zugleich stabilsten Ordnungen, wie 1:1:2 und schließlich vor allem 1:1:1 (also zu absoluter Koordination) hinzielt. Durch verschiedene Stärkegrade der M-Wirkung und vor allem der gegenseitigen Überlagerung können die entstehenden Bilder gleichwohl noch mannigfaltig genug sein.

Die neuen, hier sichtbar werdenden Ordnungsregeln lauten nun folgendermaßen: jede Periodenform stellt ein dynamisches Gleichgewicht von einer bestimmten Stabilität (= Unbeeinflußbarkeit durch innere und äußere Zustandsänderungen) dar, das erst bei Überschreiten des zulässigen Bedingungsbereiches — und dann *sprunghaft* — in eine neue Ordnung übergeht

[1] E. v. Holst, Pflügers Arch. *240*, 44 (1938).
[2] E. v. Holst, Erg. Physiol. *42*, 228 (1939).

[1] H. Hugger, Pflügers Arch. *244*, 309 (1941).

(Abb. 6*a*). Es handelt sich damit um ein formales Gegenstück zu dem, was in der Psychologie eine «*dynamische Gestalt*» genannt wird. Eine gehörte Melodie, eine gesehene regelmäßige Figur sind «Zeit- bzw. Raumgestalten» mit innerer Ordnungstendenz, mit einem «Gestaltungsdruck», der sich bereits *vor* dem Bewußtwerden auswirkt. (So erscheint z. B. ein gesehener, eingedellter Kreis bereits im negativen Nachbild vollkommen rund.)

Und weiter: Jede Änderung an einer Stelle (z. B. Ausfall einer kleinen automatischen Zellgruppe) hat bei diesen Bewegungsgestalten des Fischrückenmarks Einfluß auf die *ganze* Periodenform, also auf räumlich wie zeitlich entfernte Teilvorgänge. Ganz analog ist auch eine Melodie eine «Zeitgestalt», in der jeder geänderte Einzelton den Charakter des Ganzen wandelt. Und schließlich zeigt sich, wie in den Bewegungsgestalten, so auch in den Gestalten unserer Wahrnehmung, eine Tendenz zu möglichst einfachen Beziehungen («Gesetz der Einfachheit», der «Prägnanz» der Psychologen).

Sollten diese formalen Parallelen zwischen Bewegungsphysiologie und Gestaltpsychologie ein bloßer Zufall sein? Unwahrscheinlich! Wäre die Hypothese zu gewagt: Es ist die «gleiche» Ordnungs- und Vereinfachungstendenz am Werke, die auf der *motorischen* Seite unsere Bewegungen gestaltend, auf der *rezeptorischen* unsere Sinnesreize ordnet, *bevor* sie als «Wahrnehmungen» ins Bewußtsein treten? Es erscheint als ein kurioses Zusammentreffen, daß diese rezeptorische Ordnungstendenz uns solange gehindert hat, die relative Koordination und damit ihr motorisches Gegenstück zu entdecken. Wie viele Augen haben nicht Insekten, Fische, Vierfüßer in ihrer Bewegung beobachtet; warum sah man nichts als starre Gangarten? Weil das Zentralnervensystem, dank seiner immanenten Ordnungskraft, auf dem Wege zum Bewußtsein alle Abweichungen von der «Regel» als «Störungen» wegzuretuschieren sucht, genau so, wie es Unregelmäßigkeiten der Bewegungsapparatur nach Kräften unterdrückt.

Ich glaube, daß diese Fähigkeit des Nervensystems, eine sehr große Vielfalt von Außenbedingungen in eine viel begrenztere Zahl von Ordnungsformen zu überführen, in einer künftigen Theorie der menschlichen Erkenntnis, die auf biologischem Fundament ruht, eine wichtige Rolle spielen muß, denn sie gibt dem Organismus das Mittel in die Hand, an eine *Vielzahl* von Ursachen *eine* Folge zu knüpfen, kurz: «Entscheidungen» zu treffen und danach zu handeln.

Wir sind am Ende unseres Weges; hier beginnt ungebahntes Dickicht. Doch sei, am Schlusse, der Phantasie noch ein wenig Freiheit gestattet: Ich habe oft versucht, mich selbst beim Lösen einer technischen Aufgabe, z. B. der Konstruktion eines Getriebes, genauer zu beobachten. Die Sache scheint mir etwa so vor sich zu gehen: man konzentriert sich auf bestimmte zu erfüllende Bedingungen und wendet und bewegt diese Ausgangsvorstellungen langsam vor seinem geistigen Auge hin und her — und dann ist (bisweilen) plötzlich die Lösung da, als wäre sie einem unhörbar zugeflüstert. Ich wüßte für diesen Vorgang kein besseres einfaches Modell zu nennen, als das sprunghafte Auftreten neuer Rhythmengestalten im Fischrückenmark, bei allmählichem Verschieben der äußeren Aktionsbedingungen (Abb. 6*a*). Denn hier wie dort hängt das entstehende Neue einmal von den Gesetzen der inneren Ordnungskräfte, zum zweiten von der äußeren Situation ab; es muß also bei Bekanntsein nur der äußeren Seite als «spontaner Einfall» erscheinen.

Vielleicht ließe sich noch Weiteres mit Hilfe unseres physiologischen Modells dem Verständnis annähern; die «Enge des Bewußtseins» z. B. könnte irgendwie damit zusammenhängen, daß nicht mehrere dynamische Gestalten nebeneinander bestehen können u.a.m. Doch damit genug der vagen Vergleiche, die logisch berechtigte Grenzen mißachten, um weit Entferntes zusammenzubringen. Man mag sich zu solchen Versuchen eines konkreten psychophysischen Parallelismus stellen, wie immer man will: die in unserer Zeit vielfach und oft mit Emphase vertretene These, die ordnenden Leistungen des Nervensystems, die wir subjektiv wie objektiv feststellen können, entzögen sich aller exakten Analyse, muß jedenfalls heute im Prinzip als widerlegt gelten. Wir dürfen daher hoffen, in absehbarer Zeit auch die höchsten zentralen Phänomene, die unserem «Bewußtsein» am nächsten stehen, trotz ihrer ungeheuren Komplikation, mit mathematischer Präzision zu erfassen. Daß eine solche Meinung mit einer materialistischen oder auch nur mechanistischen (=physikalistischen) Auffassung vom psychischen Geschehen selbst nichts zu tun hat, bedarf wohl keiner besonderen Betonung. Denn schon vor allem Experiment ist es bereits für den Denkenden entschieden, daß sich seelisches Erleben und Nervenphysiologie, allgemeiner gesagt, Geist und Natur, nirgends schneiden oder begegnen können. Und eben diese Tatsache macht uns das Rätsel der zwischen diesen zwei Welten gleichwohl bestehenden geheimen Verbindung so besonders anziehend und treibt uns, ihm immer weiter nachzuspüren, wie unbedeutend und wie mühsam gewonnen auch jeder Schritt vorwärts auf diesem dunklen Felde sein mag.

Summary

An exact analysis of the coordination of movements in arthropods and vertebrates leads to the rejection of older explanations in terms of reflex physiology and to a dynamic conception of the process in the central nervous system, which admits of representation by a physical model (as well as of a mathematical formulation). This conception carries with it the implication that locomotion is caused by automatic elements that work in the rhythm of locomotion and are prior to the motor elements.

This view stands in close relation to the physiology of the nervous system and to Gestalt psychology.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Sopra un caso particolare della superficie $F_4^{(3)}$ di M. Noether

La superficie $F_4^{(3)}$ di M. Noether è una superficie[1] del quarto ordine dello spazio ordinario, a sezioni piane di genere tre (e quindi priva di linea doppia), la quale risulta (generalmente) razionale in conseguenza di un punto doppio uniplanare O di tipo particolare, dal quale esce una retta r, che appartiene alla superficie ed è tale che il fascio di piani per essa sega sulla superficie, fuori dalla r, un fascio di cubiche ellittiche, che hanno in O la r come tangente di *flesso*. Detto fascio è in generale l'unico fascio di cubiche ellittiche esistente sulla superficie.

Il cono tangente alla $F_4^{(3)}$ in O consta di un piano α contato due volte, il quale sega la $F_4^{(3)}$ secondo la retta r contata due volte (risultando così tangente alla $F_4^{(3)}$ in tutti i punti della r) ed in una conica C_2, tangente alla r in O.

Quale sistema rappresentativo del sistema lineare delle sezioni piane di una $F_4^{(3)}$ si può assumere sopra un piano il sistema lineare irriducibile delle

$$C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2\right),$$

ossia il sistema delle curve d'ordine 9, le quali passano triplamente per 8 punti base A_i $(i = 1, 2, \ldots, 8)$ e doppiamente per un nono punto base A_9, i punti $A_1, A_2, \ldots, A_9$ essendo scelti genericamente nel piano. Tale sistema possiede, in conseguenza delle molteplicità imposte in $A_1, A_2, \ldots, A_9$, un decimo punto base semplice A_{10} sopra la cubica C_3 individuata dai punti $A_1, A_2, \ldots, A_9$. In tal modo, il sistema rappresentativo di una $F_4^{(3)}$ è in realtà un sistema (∞^3, di genere 3 e grado 4) di

$$C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2 A_{10}\right)$$

i cui punti base A_i $(i = 1, 2, \ldots, 10)$ giacciono sopra una C_3 (generalmente) ellittica e per il quale il punto base A_{10} è una *conseguenza* dei punti base rimanenti.

È noto ed immediato che l'intorno (del primo ordine) di A_{10}, l'intorno di A_9, la C_3 per $A_1, A_2, \ldots, A_{10}$ contata tre volte e le ∞^1 cubiche ellittiche per $A_1, A_2, \ldots, A_8$ rappresentano rispettivamente la retta r, la conica C_2, la sezione della $F_4^{(3)}$ col piano α e le ∞^1 cubiche segate sulla $F_4^{(3)}$ dai piani per la r.

Tutto ciò premesso, lo scopo di questa nota è di segnalare *il caso particolare della* $F_4^{(3)}$, *che si ottiene quando i punti* $A_1, A_2, \ldots, A_9$ *siano i nove punti base di un fascio* (*di* Halphen) *di curve ellittiche irriducibili d'ordine* 9, *passanti triplamente per* $A_1, A_2, \ldots, A_9$[2].

Se $A_1, A_2, \ldots, A_9$ sono i punti base di un fascio di Halphen di C_9, si vede subito che A_{10} deve cadere sulla C_3 $(A_1 A_2 \ldots A_9)$ infinitamente vicino ad A_9; inversamente, se per un sistema di C_9 rappresentativo di una $F_4^{(3)}$, è A_{10} infinitamente vicino ad A_9 sulla C_3 $(A_1 A_2 \ldots, A_9)$, i punti $A_1, A_2, \ldots, A_9$ sono i punti base di un fascio di Halphen di C_9.

Il fatto che A_{10} divenga infinitamente vicino ad A_9, tenuto conto che gli intorni di A_9, A_{10} rappresentano sulla $F_4^{(3)}$, come si è detto innanzi, rispettivamente la C_2 e la r, si interpreta sulla $F_4^{(3)}$ dicendo che la C_2 si spezza nella r ed in una retta t non passante per O. In altre parole, la C_2 si riduce alla conica degenere nelle rette r e t, la quale è sempre, come nel caso generale, una conica tangente in O alla r. Il piano α sega poi la $F_4^{(3)}$ in una quartica spezzata nella r contata *tre* volte e nella t.

Le ∞^1 $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^3\right)$ sono segate in *tre* punti variabili dalle $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2 A_{10}\right)$, rappresentative delle sezioni piane della $F_4^{(3)}$; onde esse rappresentano ∞^1 cubiche ellittiche della $F_4^{(3)}$. Ma, poiché le $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^3\right)$ sono *particolari* $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2 A_{10}\right)$ in conseguenza del fatto che A_{10} è infinitamente vicino ad A_9, esse debbono anche rappresentare ∞^1 sezioni piane della $F_4^{(3)}$, che sono precisamente le ∞^1 sezioni piane spezzate nella t e nelle cubiche che sulla $F_4^{(3)}$ segano fuori dalla t i piani per la t stessa.

Riassumendo si può dunque enunciare:

Esiste un caso particolare della superficie $F_4^{(3)}$ *di* Noether, *nel quale la superficie possiede due fasci di cubiche ellittiche, anziché uno solo come nel caso generale. Tale caso si realizza quando il sistema rappresentativo della* $F_4^{(3)}$ *è costituito dalle*

$$C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2 A_{10}\right),$$

i punti $A_1, A_2, \ldots, A_9$ *essendo i punti base di un fascio di* Halphen *di ordine nove. Il punto* A_{10} *cade allora infinitamente vicino ad* A_9 *sulla cubica per* $A_1, A_2, \ldots, A_9$; *ed i due fasci di cubiche ellittiche della superficie sono rappresentati rispettivamente dalle* C_3 $(A_1 A_2 A_3 A_4 A_5 A_6 A_7 A_8)$ e dalle $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^3\right)$ *del fascio di* Halphen.

Il piano α, *che* (contato due volte) *rappresenta il cono tangente alla* $F_4^{(3)}$ *nel suo punto uniplanare, sega la* $F_4^{(3)}$ *secondo una retta r per O contata tre volte ed in una residua retta t non passante per O. I piani per la r segano sulla* $F_4^{(3)}$ *le cubiche rappresentate dalle* C_3 $(A_1 A_2 A_3 A_4 A_5 A_6 A_7 A_8)$; *i piani per la t le cubiche rappresentate dalle* $C_9\left(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^3\right)$.

Il caso ora indicato non è certamente l'unico in cui la $F_4^{(3)}$ di Noether possieda più di un fascio di cubiche ellittiche; ciò succede ad es. anche se i punti A_1, A_2, A_9 sono allineati. Tuttavia, il caso indicato appare come

[1] Per le proprietà qui adoperate della superficie $F_4^{(3)}$ di Noether, nonché per le prime nozioni sulle superficie razionali, vedasi: M. Noether: *Über die rationalen Flächen vierter Ordnung*, Math. Ann. *33*, 546 (1888); F. Conforto: *Le superficie razionali nelle lezioni di* F. Enriques (Bologna, 1939), p. 202.

[2] Si chiamano fasci di Halphen i fasci di curve ellittiche piane d'ordine $3n$ con 9 punti n-pli. Per la costruzione di tali fasci vedasi ad es.: F. Conforto: l. c., p. 320.

più riposto di tutti quelli a cui si possa pensare a prima vista, onde appare non inutile una segnalazione a parte di esso.

F. Conforto

Istituto di Matematica, Università di Roma, 6 giugno 1948.

Summary

The Noetherian surface $F_4^{(3)}$, which is represented on a plane by a linear ∞^3 system of $C_9(A_1^3 A_2^3 A_3^3 A_4^3 A_5^3 A_6^3 A_7^3 A_8^3 A_9^2 A_{10})$, possesses generally only one linear pencil of elliptic cubics. If A_i $(i=1,2,\ldots,9)$ are the basis points of a Halphen pencil of C_9, A_{10} is infinitely near to A_9, and in this case $F_4^{(3)}$ is a not trivial example of such a surface with two pencils of elliptic cubics.

Beitrag zur Theorie des latenten photographischen Bildes

Als Beitrag zur Silberkeimtheorie des latenten photographischen Bildes wird auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß Silber komplexbildende Eigenschaften aufweist und daß, wenn Silber durch Neutralteile koordiniert wird, die Abkömmlinge des einwertigen Ag stark stabilisiert werden, so daß z. B. Argentobromidthioäthylenkarbamide nicht mehr lichtempfindlich sind[1]. Außerdem werden durch die Komplexbildung Abkömmlinge des zweiwertigen Silbers stabilisiert, so daß sie isoliert werden können. Die Argentikomplexsalze sind, analog den Cuprisalzen, stark farbig und paramagnetisch. Auf Grund dieser Tatsachen kann eine Verfeinerung der Beschreibung des chemischen Geschehens bei der Bildung des latenten photographischen Bildes gegeben werden.

Im Dunkeln hergestelltes gelatinefreies Bromsilber wird ohne vorgängige Belichtung durch die üblichen Entwicklerlösungen geschwärzt. In Gelatinesuspension hergestelltes Bromsilber wird, unbelichtet, nur sehr langsam durch die Entwickler geschwärzt. Durch die Belichtung wird das latente Bild gebildet, d. h. durch die Entwickler wird darnach eine rasche Schwärzung erreicht, die innerhalb gewisser Versuchsbedingungen der absorbierten Lichtmenge proportional anfällt[2].

Als Ursache der Stabilisierung des unbelichteten Gelatinebromsilbers nimmt der Verfasser an, daß die Bromsilberkristalle an ihrer Grenzfläche aus koordiniertem Bromsilber bestehen. Die Gelatine verfügt über Stickstoff, Sauerstoff und Schwefelatome mit einsamen Elektronenpaaren, die in erste Sphäre am Silberatom eingelagert werden. Mit der Formel I soll zum Ausdruck kommen, daß 4 Elektronenpaare desselben oder verschiedener Gelatinemoleküle die Komplexbildung vornehmen, wie auch z. B. Tetrapyridiniumkomplexe und a. m. mit der Koordinationszahl 4 bekanntwurden.

I. $\left[\mathrm{Ag}\,(:\mathrm{Gel})_4\right]\mathrm{Br}$ Argentogelatinebromid

Das latente Bild ist nicht sichtbar, seiner chemischen Natur nach aber nachweisbar. Es besteht nach bisheriger Ansicht aus Photosilber metallischer Natur. Eine von der Entwicklung ausfixierte Platte kann mit sog. physikalischen Entwicklern – das sind solche, die Silber zur Ausscheidung bringen können – entwickelt werden, weil sich das zur Ausscheidung gelangende Silber an die Keimlinge anlagert, die durch Fixiersalz nicht gelöst wurden. Anderseits können diese Silberkeimlinge durch Oxydationsmittel in Gegenwart von Schwefelsäure herausgelöst werden. Über den Verbleib des Broms sagt die Silberkeimtheorie bis anhin nichts aus.

Nach Ansicht des Verfassers entsteht bei der Belichtung außer Photosilber auch Argentigelatinebromid, weil diese Stufe durch die Koordination des Silberatoms eine Stabilisierung erfahren hat. Dieses Argentigelatinebromid wird aber zu einem wesentlichen Bestandteil des latenten Bildes, denn Argentiverbindungen sind sehr starke Oxydationsmittel. In Gegenwart von Entwicklerlösungen werden die Argentiverbindungen bis zum Silber reduziert, das sich im Falle des latenten Bildes an die Keimlinge, aus Photosilber bestehend, anlagert. Der Belichtungsvorgang ist als chemisch wie folgt zu formulieren:

II. $2\left[\mathrm{Ag}\,(\mathrm{Gel})_4\right]\mathrm{Br} + \mathrm{E} = \left[\mathrm{Ag}\,(\mathrm{Gel})_4\right] + \left[\mathrm{Ag}\,(\mathrm{Gel})_4\right]\mathrm{Br}_2$

Argentobromid + Licht = Photosilber + Argentibromidkomplex

Da diese Reaktion umkehrbar sein kann, lassen sich der Herschel-Effekt und die Solarisation zwanglos deuten. Infolge der Bildung gefärbten Argentibromids ist die Umkehrung der Reaktion durch langwelliges Licht (Herschel-Effekt) besonders leicht zu deuten. Es muß noch weiterhin aufmerksam gemacht werden, daß primär das Photosilber aus Silber in koordiniertem Zustand besteht, eine Verbindung, vergleichbar den Karbonylverbindungen des Nickels und des Eisens. Erst durch die Koagulation unter weiterem Lichteinfluß wird sich metallisches Silber bilden. Diese Deutung kommt nun wieder der Tatsache entgegen, daß das latente Bild spezifisch topochemische Merkmale zeigt.

Es muß nun auf die Tatsache hingewiesen werden, daß an Stelle der Gelatine auch die Sensibilisatoren, die Reifungsbeschleuniger (Thioamide) und andere empfindlichkeitssteigernde Stoffe treten können, ihre Gegenwart also vom Standort der komplexbildenden Eigenschaften des Silbers aus eine Bedeutung erlangt.

W. Anderau

Basel, den 17. Juni 1948.

Summary

Attention is called to the existence of complex compounds of mono- and divalent silver and it is conjectured that the formation of a complex of silver bromide with the gelatine or with the "sensitizing bodies" may be the cause of its stability while in an unilluminated condition with respect to the developing fluid. It is further conjectured that complex compounds of divalent silver help to form an essential and indeed the more active component of the latent photographic picture. In any case, in the description of the chemical process that leads to the formation of the latent image, the possibility of the formation of a complex of the silver salts with their carrier or with accessory substances should not be neglected.

Elektronendichte und Polarität bei Benzol, Naphthalin und Anthracen

Bei Untersuchungen der Decarboxylierungsreaktion von Anthracen-9-carbonsäure stellten wir fest, daß die Geschwindigkeit der CO_2-Abspaltung mit steigender Azi-

[1] G. Morgan und F. Burstall, J. Chem. Soc. 2594 (1930); 143 (1928). – G. A. Barbieri, Ber. Dtsch. chem. Ges. *60*, 2424 (1927). – W. Hieber und F. Mühlbauer, Ber. Dtsch. chem. Ges. *61*, 2149 (1928). – S. Sudgen, J. Chem. Soc. 161 (1932). – E. G. Cox und W. Wardlaw, J. Chem. Soc. 775 (1936).

[2] J. Eggert, Der gegenwärtige Stand der Silberkeimtheorie des latenten Bildes. Veröff. d. wiss. Zentrallab. der Agfa 1930, S. 1.

dität des Lösungsmittels zunimmt[1]. Zur Erklärung eines solchen Verhaltens muß dem α-C-Atom der Carbonsäure eine hohe Elektronendichte zugeschrieben werden. Für den speziellen Fall des Mesoatoms des Anthracens darf dies auf Grund verschiedener anderer Reaktionen[2] und auf Grund der quantenmechanischen Modellberechnungen[2 3] als gesichert angenommen werden.

Andererseits folgert Lauer[4] aus dem Vergleich der Dipolmomente (μ) und Dissoziationskonstanten (K) der Oxyverbindungen und Carbonsäuren von Benzol, Naphthalin und Anthracen, daß das Mesoatom im Anthracen besonders stark positiviert sein muß.

In der folgenden Tabelle sind diese μ- und K-Werte sowie die modellmäßig berechneten π-Elektronendichten an den entsprechenden C-Atomen[5] der Kohlenwasserstoffe zusammengestellt.

	—COOH		—OH		π-Elektronendichte am Atom
	$\mu \cdot 10^{18}$	$K \cdot 10^{5}$	$\mu \cdot 10^{18}$	$K \cdot 10^{10}$	
Benzol	1,70	6,00	1,56	1,10	0,073
Naphthalin-2-	1,71	6,80	1,53	1,17	0,076
Anthracen-2-	1,68	6,68	1,53	1,20	0,100
Anthracen-1-	1,55	20,62	1,44	1,31	0,148
Naphthalin-1-	1,51	20,30	1,40	1,40	0,165
Anthracen-9-	1,50	22,60			0,274

Zur Berechnung der π-Elektronendichte wurden folgende Formeln verwendet:

Aus den Gewichten g_i der Strukturen wird die Größe

$$b_B = \sum^{i(B)} g_{i(B)}$$

gebildet, d.i. die Summe der Gewichte aller Strukturen, bei denen π-Elektronen (2 oder 1) in der betrachteten Bindung oder am betrachteten Atom (Bezirk B) sich befinden. ε_B, die Elektronendichte des Bezirkes B, ist dann

$$\varepsilon_B = \frac{n \cdot n_B \cdot b_B}{\sum^{B} n_B b_B}$$

n = Zahl der π-Elektronen der Molekel
$n_B = 2$, wenn B = Bindung
$n_B = 1$, wenn B = Atom

Bei Benzol[6] und Naphthalin[7] wurden die Gewichte der exakten Lösung zur Berechnung verwendet, beim Anthracen die Gewichte der Arbeit von Jonsson[3] entnommen, bei deren Ermittlung die doppelt und dreifach angeregten Strukturen vernachlässigt worden sind. Der Fehler, der durch diese Vernachlässigung entsteht, ist nach den Angaben von Jonsson[3] und Mikhailov[8] klein, während A. Pullman[9] die Summe der Gewichte der doppelt angeregten Strukturen mit 30% angibt.

Die Reihenfolge der Säuren, wie sie in der Tabelle angegeben ist, bleibt nach der von A. Pullman[9] verwendeten Näherung nicht mehr erhalten. Die beiden Säuren des Naphthalins und die drei Säuren des Anthracens finden sich jedoch, gesondert betrachtet, noch in der angegebenen Folge.

In der Reihenfolge, wie die Säuren in der Tabelle angeordnet sind, nehmen die Dipolmomente ab und die Dissoziationskonstanten zu. Aus dieser Tatsache läßt sich auf eine zunehmende Positivierung des die funktionelle Gruppe tragenden C-Atoms schließen. Unerwartet ist nun, daß parallel mit der Positivierung eine Erhöhung der Elektronendichte an diesen Atomen geht. Es ist somit für die obigen aromatischen Systeme folgendes festzustellen: je höher die π-Elektronendichte an einem Atom, um so stärker ist dieses Atom positiviert. In Abb. 1 wird dieser Zusammenhang zwischen π-Elektronendichte und Polarität in den Strukturformeln zum Ausdruck gebracht.

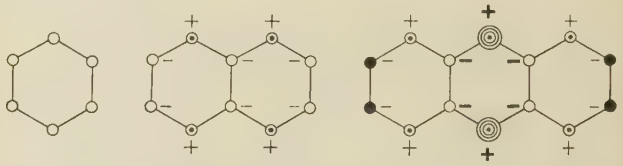
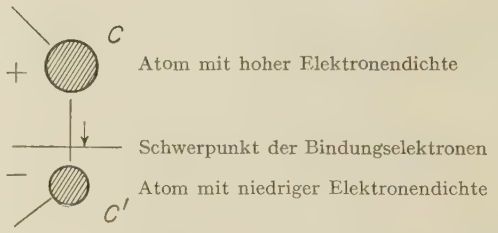


Abb. 1. Zur Charakterisierung der Elektronendichte wurden die Zeichen von A. und B. Pullman[1] verwendet:

○ = Elektronendichte < 0,1
• = Elektronendichte 0,1–0,15
⊙ = Elektronendichte 0,15–0,2
◎ = Elektronendichte 0,25–0,3

Zur Angabe der Polarität wurden die Zeichen + (stärkere Positivierung als +) und — (stärkere Negativierung als —) benützt.

Eine einfache Erklärung für diesen empirisch gefundenen Zusammenhang zwischen Elektronendichte und Polarität läßt sich bei Betrachtung der Bindung als elektrostatisches System geben.



In Abb. 2 sei C—C′ eine Kohlenstoff/Kohlenstoff-Bindung. Die Kreise sollen ein Maß für die Elektronendichte an diesen Atomen geben. Das Atom C sei ein Atom mit hoher Elektronendichte, z. B. das Mesoatom des Anthracens; im Extremfall wäre die Verbindung ein freies Radikal und das Atom C der Sitz des freien Elektrons. Die Bindung C—C′ besitzt in erster Näherung nicht polaren Charakter; die Elektronenladung an jedem Atom wird kompensiert durch die Kernladung. Die höhere Elektronendichte am Atom C verglichen mit C′ bewirkt jedoch eine stärkere Abschirmung dieses Kerns und dadurch eine Verschiebung der Elektronen der Bindung gegen C′. Es entsteht dadurch ein Dipolmoment mit dem +-Pol beim Atom mit der höhern Elektronendichte. Nach diesem Modell ist es auch verständlich, daß das Dipolmoment um so größer ist, je größer die Differenz der Elektronendichte der beiden Bindungsatome.

H. Schenkel

Anstalt für organische Chemie der Universität Basel, den 8. Mai 1948.

[1] H. Schenkel, Helv. chim. acta *29*, 436 (1946).

[2] A. und B. Pullman, Exper. *2*, 364 (1946) (enthält Literaturzitate ihrer früheren Arbeiten).

[3] N. Svartholm, Ark. Kemi Mineral. Geol. *15A*, Nr. 13 (1941). – C. V. Jonsson, Ark. Kemi Mineral. Geol. *15A*, Nr. 14 (1941).

[4] K. Lauer, B. *70*, 1288 (1937).

[5] Prinzip der Berechnung bei N. Svartholm, loc. cit. – Berechnung der absoluten π-Elektronendichte: A. Pullman, Ann. Chim. [12] *2*, 5 (1947).

[6] L. Pauling und G. W. Wheland, J. Chem. Physics *1*, 362 (1933).

[7] J. Sherman, J. Chem. Physics *2*, 488 (1934). – J. Syrkin und M. Diatkina, Acta physicochim. URSS. *14*, 105 (1941).

[8] B. M. Mikhailow, Ref. C. A. *40*, 7173 (1946).

[9] Berechnung der absoluten π-Elektronendichte: A. Pullman, Ann. Chim. [12] *2*, 5 (1947).

Summary

For the aromatic molecules benzene, naphthalene, and anthracene a relation is found between dipole moment and dissociation constant of the hydroxy compounds and the carboxylic acids on the one hand and the π-electron density at the respective carbon atom in the unsubstituted molecule on the other hand. The following statement can be made:–The π-electron density at a carbon atom of these aromatic systems is found to increase with its positive character. The effect is explained by using an electrostatic model.

Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raney-Nickel

In Verbindung mit unseren Arbeiten über die reduzierende Entschwefelung[1] haben wir die Einwirkung von Raney-Nickel auf Schwefelverbindungen unter Bedingungen studiert, die eine Hydrierung weitmöglichst auszuschließen schienen. Zu diesem Zwecke haben wir in indifferenten Lösungsmitteln (hauptsächlich Xylol) gearbeitet und das Raney-Nickel durch Erhitzen im Vakuum auf 200° C weitgehend vom adsorbierten Wasserstoff befreit. Unter diesen Bedingungen gelingt es, durch mehrstündiges Erhitzen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, aus allen von uns untersuchten Merkaptalen des Benzaldehyds Stilben zu erhalten, für dessen Bildung offensichtlich nur das Benzylidenradikal verantwortlich ist; denn auch aus dem Benzaldehyddiäthylmerkaptal erhielten wir Stilben in guter Ausbeute (70%). Hinsichtlich der außerdem sich bildenden Substanzen lassen sich scharfe Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Merkaptale feststellen. Benzaldehyddibenzylmerkaptal liefert hier nur schwefelfreie Reaktionsprodukte, aus denen wir Dibenzyl isolieren konnten. Aus dem Benzaldehyddiphenylmerkaptal hingegen erhielten wir Diphenylsulfid in einer Ausbeute von 88%.

Auch Thiolester sind nicht indifferent gegen Raney-Nickel. Aus Phenylthiobenzoat erhielten wir Diphenylsulfid in 70%iger Ausbeute, während Benzylthiobenzoat ein Gemisch von Phenylbenzylsulfid (Ausbeute 45%) und Diphenylsulfid (Ausbeute 42%) liefert. Das letztere dürfte durch sekundäre Umsetzung des Phenylbenzylsulfids entstanden sein, das, wie wir uns überzeugt haben, unter den angegebenen Bedingungen in Diphenylsulfid verwandelt wird. Wir glauben, auf Grund dieser Befunde annehmen zu dürfen, daß die Reaktion nach folgendem Schema verläuft.

$$H_5C_6—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—S—C_7H_7 \rightarrow H_5C_6—S—C_7H_7 \rightarrow H_5C_6—S—C_6H_5$$

Der erste Angriff des Raney-Nickels dürfte in einer Spaltung der $—S—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—$-Bindung bestehen, wobei sich ähnliche Vorgänge abspielen dürften wie sie MANCHOT[2] bei der Bildung von Nickelcarbonyl in Gegenwart von Merkaptanen nachgewiesen hat. Alle Verbindungen wurden durch ihre Schmelz- und Siedepunkte, soweit fest, auch durch Mischschmelzpunkte mit authentischem Material identifiziert. Die Sulfide wurden außerdem in die Sulfone übergeführt, die wiederum durch Schmelz- und Mischschmelzpunkte identifiziert wurden.

Erhitzt man das Raney-Nickel vor der Reaktion nur auf 100° C, so bleibt ein beträchtlicher Teil des Wasserstoffs adsorbiert, und man erhält ein durchaus anderes Reaktionsbild. Der Schwefel wird quantitativ an das Nickel gebunden, die organischen Radikale werden zum Teil durch Wasserstoff abgesättigt, zum Teil zu zweikernigen Kohlenwasserstoffen kondensiert. So lieferten sämtliche bisher untersuchten Thiobenzoate Diphenyl (Phenylthiobenzoat in 40%iger Ausbeute, Äthylthiobenzoat in 28%iger Ausbeute), das sowohl durch Mischschmelzpunkt mit Diphenyl Merck wie auch in Form seines p,p'-Dibromderivats, das wiederum mit authentischem Material verglichen wurde, identifiziert werden konnte. Auch Diphenylsulfid, das mit auf 200° C erhitztem Nickel nur langsam reagiert, wird von dem nur auf 100° C erhitzten entschwefelt, wobei wir wiederum Diphenyl (Ausbeute 15%) isolieren konnten. Aus Benzaldehyddibenzylmerkaptal wird Stilben gebildet und aus dem Azetophenonäthylenmerkaptol ein Gemisch schwefelfreier Substanzen, aus dem wir trans-Dimethylstilben in 30%iger Ausbeute isolieren konnten. Dieses Ergebnis steht in bestem Einklang mit Beobachtungen am Thioazetophenon[1] und am Phenanthren-9-thioaldehyd[2].

Unsere Beobachtungen zeigen daß Raney-Nickel auch bei weitgehendem Ausschluß von Wasserstoff auf organische Schwefelverbindungen einwirkt, wobei die entstehenden Produkte sowohl von der Konstitution der betreffenden Verbindungen als auch von den Reaktionsbedingungen und der Vorbehandlung des Raney-Nickels abhängen. Die weitere Verfolgung dieser Reaktionen, mit der wir beschäftigt sind, verspricht nicht nur interessante präparative Möglichkeiten, sondern auch Aufschlüsse über die relative Festigkeit der Bindung zwischen Schwefel und verschiedenen organischen Radikalen.

Wir danken der Rockefeller Foundation für die Unterstützung dieser Arbeit.

H. HAUPTMANN, B. WLADISLAW und P. F. CAMARGO

Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de Sao Paulo, den 25. April 1948.

Summary

Aromatic mercaptals, thiolesters and sulfides are not stable when heated in indifferent solvents in the presence of Raney nickel, freed from hydrogen, depending on the course of the reaction from the previous treatment of the nickel and on the constitution of the compounds. We observed the formation of aromatic sulfides and binuclear hydrocarbons in yields which in some cases promise interesting preparative possibilities.

[1] J. K. CLINE, E. CAMPAIGNE und J. W. SPIESS, J. Am. Chem. Soc. *66*, 1136 (1944).

[2] F. BERGMANN und S. ISRAELASHWILI, ib. *67*, 1951 (1945).

Zur chemischen Konstitution der herzaktiven Krötengifte[1]

Das Hautdrüsensekret der Kröten (Gattung *Bufo*) stellt ein kompliziertes Gemisch von Stoffen dar, das in den letzten vierzig Jahren Gegenstand zahlreicher pharmakologischer und chemischer Untersuchungen war. Danach lassen sich, was die Giftstoffe betrifft, zwei verschiedene Klassen von Substanzen unterscheiden:

[1] H. HAUPTMANN, J. Am. Chem. Soc. *69*, 562 (1947).

[2] W. MANCHOT und H. GALL, Ber. Dtsch. chem. Ges. *62*, 678 (1929).

[1] Die ausführliche Mitteilung erscheint demnächst in den Helv. chim. acta.

1. die stickstoffhaltigen Verbindungen, die sich bis auf das vereinzelt nachgewiesene Adrenalin alle vom Tryptamin ableiten und

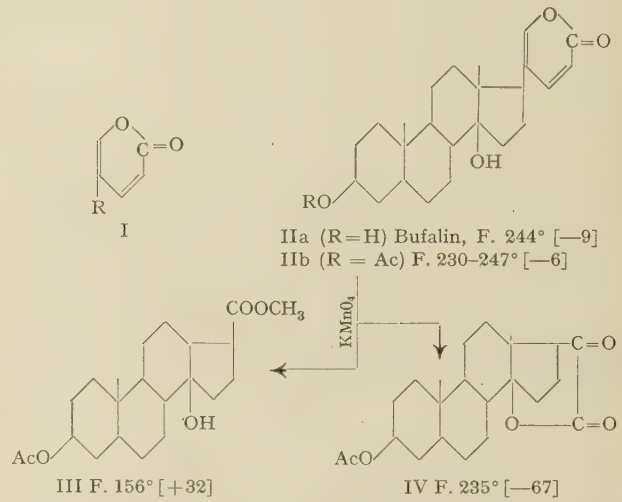
2. die stickstofffreien herzaktiven Bufogenine oder Bufagine – im folgenden wird die erste Bezeichnung verwendet – und ihre Paarlinge mit Suberylarginin, die sog. Bufotoxine.

Während die Aufklärung der chemischen Konstitution der Vertreter der ersten Klasse restlos gelungen ist, war bei den Bufogeninen eine Konstitutionsermittlung bis heute in keinem Fall mit Sicherheit möglich. Daß die Bufogenine zu den Steroiden zu zählen sind, hat schon Faust[1] angenommen. Wieland und Mitarbeiter[2] haben versucht, das von ihnen aus *Bufo vulgaris* isolierte Bufotalin durch Abbau in ein bekanntes Steroid überzuführen, und es gelang ihnen auch, daraus eine Säure der Formel $C_{24}H_{40}O_2$ (Isobufocholansäure) zu gewinnen. Diese Säure erwies sich aber als isomer und nicht identisch mit Cholansäure oder irgendeiner anderen bekannten Steroidsäure. Ebensowenig gelang es Wieland und Behringer[3], das Bufotalin an die Gruppe der Scillaaglykone anzuschließen.

Aufschlußreicher, wenn auch nicht streng beweisend für die Steroidnatur, waren die Ergebnisse der Selendehydrierung verschiedener Bufogenine: so wurde Chrysen aus Bufotalin[4] und γ-Methyl-cyclopentenophenanthren aus einem Gemisch von Cinobufagin und Cinobufotalin[5], aus Pseudo-desacetyl-bufotalin[6] und aus Marinobufagin[7] gewonnen. Außerdem hat Crowfoot[8] auf Grund röntgenographischer Messungen geschlossen, daß die Bufogenine in die Klasse der Steroide einzuordnen sind.

Alle Bufogenine besitzen als integrierenden Bestandteil einen doppelt ungesättigten δ-Lactonring vom Cumalinsäuretypus, der für das charakteristische UV-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 290–300 mμ verantwortlich ist. Derselbe Lactonring findet sich auch bei den Herzgiften der Meerzwiebelgruppe und beim Hellebrin und wurde erstmals von Stoll und Mitarbeitern[9] in der noch heute gültigen Weise (I) formuliert. Demzufolge waren neuere Versuche, die Bufogenine mit einem bekannten Steroidderivat zu verknüpfen, darauf gerichtet, durch Abbau des Lactonringes (den man in Analogie zum ungesättigten Lactonring der digitaloiden Aglykone am C_{17} des vermutlichen Steringerüsts annahm) zu einer Ätiosäure zu gelangen. In den bisher beschriebenen Fällen[10] konnte jedoch auch auf diesem Wege kein bekanntes Sterinderivat erhalten werden.

Durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. K. K. Chen, Indianapolis, kam die pharmazeutische Anstalt in den Besitz eines vorgereinigten Chloroformextraktes aus *Ch'an Su*. Neben andern Bufogeninen konnte daraus ein Stoff isoliert werden, der nach Smp. und Analysenergebnissen sehr gut mit dem von Kotake und Kuwada[1] aus *Senso* isolierten Bufalin übereinstimmte. Die japanischen Autoren hatten auf Grund ihrer Untersuchungen dem Bufalin die Bruttoformel $C_{24}H_{34}O_4$ zugewiesen und gaben ihm die hypothetische Strukturformel (IIa). Das Bufalin ist somit das einfachst gebaute Bufogenin und daher für die Konstitutionsaufklärung besonders geeignet. Bufalinacetat (IIb) wurde deshalb nach der Methode von Steiger und Reichstein[2] mit $KMnO_4$ in Aceton oxydiert. Die Aufarbeitung des Oxydationsproduktes lieferte saure und neutrale Anteile. Die sauren Anteile wurden methyliert und chromatographisch gereinigt. Dabei konnte in recht guter Ausbeute eine



IIa (R=H) Bufalin, F. 244° [—9]
IIb (R = Ac) F. 230–247° [—6]

III F. 156° [+32]

IV F. 235° [—67]

Ac = CH_3CO^-. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

kristallisierte Verbindung erhalten werden, die sich nach Smp., Mischprobe, spez. Drehung, Analyse und Farbreaktion mit konz. H_2SO_4 als völlig identisch mit dem erstmals aus Digitoxigenin[3] und dann auch auf anderem Wege[4] erhaltenen 3β-Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-ätio-cholansäure-methylester (III) erwies. Aus dem Neutralteil konnte 3β-Acetoxy-14-oxy-14-*iso*-20-keto-pregnan-21-säure-lacton-(21→14) (IV)[3,5] isoliert werden.

Damit ist es zum erstenmal geglückt, ein herzaktives Bufogenin durch einfachen Abbau der Lactonseitenkette in zwei Steroidderivate bekannter Struktur überzuführen und einwandfrei zu zeigen, daß Bufalin (IIa) bis auf die um 1 C-Atom reichere Seitenkette auch räumlich genau gleich gebaut ist wie Digitoxigenin.

Der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* sei auch hier für die Gewährung eines Stipendiums bestens gedankt. Herrn

[1] E. St. Faust, Die tierischen Gifte (Vieweg und Sohn, Braunschweig 1906), Seite 122.

[2] H. Wieland, G. Hesse und H. Meyer, Ann. Chimie *493*, 272 (1932).

[3] H. Wieland und H. Behringer, Ann. Chimie *549*, 209 (1941).

[4] H. Wieland und G. Hesse, Ann. Chimie *517*, 22 (1935).

[5] R. Tschesche und H. A. Offe, Ber. Dtsch. chem. Ges. *68*, 1998 (1935). – H. Jensen, J. Am. Chem. Soc. *57*, 2733 (1935).

[6] S. Ikawa, J. Pharmac. Soc. Japan *55*, 144 (1935); Chem. Zbl. *1935*, II, 2963.

[7] H. Jensen, J. Am. Chem. Soc. *59*, 767 (1937).

[8] D. Crowfoot, Chemistry and Industry *54*, 568 (1935); Chem. Zbl. *1935*, II, 1190.

[9] A. Stoll, A. Hofmann und A. Helfenstein, Helv. chim. acta *18*, 644 (1935).

[10] M. Kotake und T. Kubota, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) *34*, 824 (1938); Chem. Zbl. *1938*, II, 3823. – H. Kondo und S. Ohno, J. Pharmac. Soc. Japan *58*, 232 (1938); Chem. Zbl. *1939*, I, 1681. – K. Kuwada und M. Kotake, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) *35*, 419 (1938/1939); Chem. Zbl. *1939*, I, 4775. – H. Kondo und S. Ohno, J. Pharmac. Soc. Japan *59*, 186 (1939); Chem. Zbl. *1940*, I, 1997. – S. Ohno, J. Pharmac. Soc. Japan *60*, 236 (1940); Chem. Zbl. *1941*, II, 1399.

[1] M. Kotake und K. Kuwada, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) *36*, 106 (1939); Chem. Zbl. *1939*, II, 1681.

[2] M. Steiger und T. Reichstein, Helv. chim. acta *21*, 835 (1938).

[3] F. Hunziker und T. Reichstein, Helv. chim. acta *28*, 1472 (1945).

[4] L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und Kd. Meier, Helv. chim. acta *30*, 1342 (1947).

[5] K. Meyer, Helv. chim. acta *30*, 1976 (1947).

Prof. Dr. T. Reichstein danke ich für die Zuweisung des kostbaren Untersuchungsmaterials und für viele wertvolle Ratschläge.

K. Meyer

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den 15. Juli 1948.

Summary

Degradation of bufalin-acetate with $KMnO_4$ in acetone gave methyl 3-β-acetoxy-14-hydroxy-14-*iso*-ætiocholanate and 3-β-acetoxy-14-hydroxy-14-*iso*-20-keto-pregnane-21-acid-(21→14)-lactone. This proves that bufalin and digitoxigenin differ only with regard to the nature of the lactone ring, the molecular structures being otherwise identical.

Un curare d'une Erythrine africaine

Fin 1947, le Prof. Z. M. Bacq organisa et dirigea, sous les auspices de l'IRSIA, une mission scientifique au Congo belge. Nous avons eu l'avantage de pouvoir disposer du matériel «Erythrina» récolté par cette mission et identifié par M. Duvigneaud.

Il est connu depuis longtemps que des extraits totaux de très nombreuses espèces d'Erythrinas possèdent la propriété de supprimer l'excitabilité indirecte chez les vertébrés, grenouille et mammifères[1]; la substance est généralement injectée à l'animal en expérience et on se borne à constater, soit la paralysie, soit la suppression de la réponse mécanique du muscle lors de l'excitation du nerf moteur.

Folkers[2] en 1937, commença l'isolement d'alcaloïdes purs à partir d'une dizaine d'espèces d'Erythrinas.

Nous sommes les premiers à étudier l'*Erythrina tholloniana* au point de vue chimique et pharmacologique. L'un de nous (C. L.) est parvenu à isoler de la fraction alcaloïdique «libre», un alcaloïde à l'état d'iodhydrate, de formule brute $C_{16}H_{19}NO_2 \cdot HI$, dont le point de fusion est 225°; le chlorhydrate fond à 239°; ces sels sont très solubles dans l'eau et peu solubles dans l'alcool. Il s'agit vraisemblablement d'une Erythroïdine.

Des premières recherches avaient permis de mettre en évidence les propriétés curarisantes de ce produit: injecté chez la grenouille à la dose de 500 γ de base par kg, il produit une paralysie complète de l'animal.

Afin de préciser ces premiers résultats, nous avons étudié les effets de l'alcaloïde sur la préparation isolée sciatique-couturier de *Rana temporaria*, préparation qui s'était montrée particulièrement favorable pour l'étude de nombreuses substances curarisantes[3].

A des concentrations de l'ordre de 1/1 000 000 à 1/2 000 000 au p_H 7,2 et à 20°, on constate une réduction progressive de l'énergie de la contraction produite par l'excitation du nerf moteur, suivie de l'abolition totale de la réponse mécanique; toutefois l'excitabilité directe du muscle est conservée.

Au moment du bloc neuro-musculaire, le muscle répond à une salve nerveuse motrice par une dépolarisation de longue durée qui ne peut être enregistrée que dans la région du muscle où existent les jonctions neuro-musculaires; il s'agit donc d'une onde de sole motrice, onde simple et non pas complexe, identique à celles qui ont été décrites lors de l'action du curare ou de dérivés de l'ammonium quaternaire sur la même préparation; toutefois les phénomènes d'excitation que déclenchent habituellement l'iodure de tétraméthylammonium ou le chlorure de phényltriméthylammonium n'apparaissent pas avec cet alcaloïde.

Quand on suit l'évolution de la curarisation, on enregistre durant les minutes qui précèdent le bloc total, une onde de sole motrice sur laquelle se superposent des potentiels d'action brefs de fibre musculaire; comme c'est le cas avec le curare, une stimulation un peu trop fréquente, au rythme de un stimulus toutes les secondes, fait disparaître rapidement ces potentiels d'action: la préparation à ce stade est donc très fatigable.

L'excitation du nerf moteur au moyen de deux stimuli brefs et maximaux fait apparaître le phénomène de sommation à la jonction myo-neurale: si la seconde salve nerveuse survient 5 à 20 millisec. après la première, la réponse électrique qu'elle produit dans le muscle est constituée par une onde lente de même forme que celle qui est produite par la première salve, mais d'une amplitude plus élevée; si la curarisation n'a pas été trop poussée, des potentiels d'action de fibre musculaire viennent s'y superposer et le muscle se contracte. Ces phénomènes de sommation sont identiques à ceux qui ont été décrits lorsque n'importe quel agent curarisant se trouve au contact de la préparation à la concentration juste suffisante pour produire le bloc de transmission.

Le lavage de la préparation agit rapidement pour accroître le voltage de l'onde lente; des potentiels d'action brefs de fibre se superposent à cette onde et la réponse mécanique se produit: la fixation de l'alcaloïde à la jonction myo-neurale est donc réversible.

Enfin la décurarisation peut être aisément réalisée, si on fait agir sur la préparation paralysée – et en présence de l'alcaloïde à la concentration curarisante – de la vératrine à la concentration de 1/200 000: l'excitabilité indirecte reparaît, mais il convient de ne stimuler que très rarement le nerf moteur; si on excite trop fréquemment, une fois toutes les 3—4—5 secondes par exemple, on observe des décharges répétitives d'ondes de sole motrice sans potentiels d'action de fibre musculaire; le tracé «en escalier» est très caractéristique et tout pareil à celui que l'on recueille chaque fois que la vératrine exerce son action décurarisante.

La curarisation produite par cet alcaloïde peut donc être comparée à celle que produit le curare.

Sur une préparation phrénique-diaphragme de rat, notre alcaloïde est très peu actif: il faut une concentration de l'ordre de 1/5000 dans du Tyrode pour observer une réduction de l'énergie de concentration produite par l'excitation du phrénique.

C. Lapiere et G. Coppée

Laboratoires de chimie pharmaceutique et de physiologie de l'Université de Liège, le 3 juillet 1948.

Summary

An alcaloid $C_{16}H_{19}NO_3$ has been isolated from *Erythrina tholloniana*; the iodohydrate of this erythroidine has a melting point of 225°C and 239°C for its chlorhydrate. It has a powerful curare-like action on the frog or on its isolated sciatic-sartorius preparation; at a concentration of less than 1/1,000,000, a complete neuromuscular block is produced: the electrical stimulation of the motor nerve does not produce any contraction, but the muscle reacts by an end-plate potential having the same characteristics (shape, duration, possibility of summation) as the electrical waves produced in the same preparation curarized by

[1] K. Folkers et K. Unna, J. Am. Pharm. Ass. *27*, 689 (1938); J. Am. Pharm. Ass. *28*, 1019 (1939).

[2] K. Folkers et R. T. Major, J. Am. Chem. Soc. *59*, 1580 (1937). – K. Folkers, F. Koniuszy et J. Shavel, J. Am. Chem. Soc. *66*, 1083 (1944).

[3] G. Coppée, Arch. Int. Physiol. *53*, 327 (1943).

ordinary curare or by quaternary ammonium derivatives. Decurarization by veratrine 1/200,000 is accompanied by the same electrical reactions as those which have been described in preparations treated by curare.

On mammals, the alcaloid has little curariform activity; on the isolated phrenic-diaphragm preparation of the rat, incomplete block was produced at a concentration of 1/5000.

Cytological Consequences of Decapitation in Onion Roots

During a cytohistological investigation on growth responses and root-forming effects in *Allium Cepa*, the results of which will be published later (D'Amato and Avanzi, in preparation), I have frequently tried the combined influence of decapitation and various chemicals on onion roots. Results of special interest have been obtained recently by subjecting onions with decapitated and intact roots to different colchicine treatments (exposure to colchicine for 3–6 days followed by recovery in water; alternative periods of treatment with colchicine and water; exposure to colchicine prolonged for 4—5 weeks, and so on). The numerous observations made hitherto do not need to be mentioned in this connection. It will be sufficient to note that, under the influence of colchicine, decapitated roots show a quicker and more intense production of lateral roots as compared with the intact ones. After 3 days of treatment in colchicine, a very great number of cells in the exterior layers of the central cylinder at a distance of about 2—8 mm from the cut surface are to be found in the various stages of C-mitosis, whereas the first indications of C-mitosis in the remaining root region near the wound appear only after 6 days. Owing to repetition of C-mitosis, the cells which were first stimulated to divide reach a higher degree of polyploidy than do those stimulated later. A similar condition can be easily demonstrated by a cytological analysis of the root initials produced by decapitated roots at different distances from the wound surface.

The conclusion seemed, therefore, likely that decapitation alone might stimulate to mitosis the differentiated cells of the region of elongation. Moreover, such a stimulation should be a centrifugal one, that is to say, beginning at a certain distance from the cut surface and gradually moving towards it.

Decapitated roots grown in tap water and fixed at various intervals have proved this conclusion to be true.

Stimulation to mitosis in this case reaches its maximum intensity 6—9 days after the wounding, when some root initials are developing from each root. Mitoses in the cells of the cortical parenchyma are generally of the type with diplochromosomes (as to the effect of colchicine on the cortical cells reference will be made elsewhere); but various stages of the same type of mitosis occur also in the central cylinder.

Apart from the smaller degree of their frequency, the cytological phenomena induced by decapitation are similar to those first described by Levan[1] in onion roots treated with various growth substances. According to Levan, the cell enlargement caused by growth substances is the stimulus to the chromosome doubling in differentiated cells.

This does not seem to be the case in our decapitation experiments, since no cell enlargement whatever can be noticed. Evidence in the same direction has been recently obtained from a cytological analysis of the root swelling caused by sodium 2,4-dichlorophenoxyacetate[1]. It has been noted that mitoses with diplochromosomes in old differentiated cells can occur as far as 22 mm from the root cap, their greatest frequency being in the not swollen region behind the tumor.

I am, therefore, inclined to conclude that nuclei with diplochromosomes are already present in the old cells of onion roots, these having originated during the differentiation of the cortex and central cylinder. Growth substances and wounding (as to the cytological effect of wounding see also Grafl[2]) do not—at least in many cases—induce chromosome doublings, but stimulate old polyploid cells to divide.

The possibility is, however, not excluded that the C-tumor growth may sometimes be the cause of chromosome doublings, as pointed out by Levan[3].

Another question of interest arising from these decapitation experiments relates to the cytological mechanism underlying the production of tetraploid callus shoots in decapitated stems of tomato and *Brassica*. As recently suggested by Howard[4], they might originate through stimulation to mitosis of tetraploid nuclei contained in old vacuolated cells of the stem.

Concerning the possibility of changing the frequency of mitoses with diplochromosomes in onion roots through the combined influence of decapitation and sodium 2,4-dichlorophenoxyacetate, experiments have been very recently performed. It has been observed that, at least in most concentrations, decapitation exercises an antagonistic action to the typical stimulating effect of sodium 2,4-dichlorophenoxyacetate.

F. D'Amato

Centro di Studio per la Citogenetica vegetale del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa (Italy), April 22 1948.

Résumé

En décapitant des racines d'Oignon en culture aqueuse, on a pu mettre en évidence tous les stades de la mitose à diplochromosomes dans les cellules différenciées du parenchyme cortical et du cylindre central (la plupart de celles du péricycle, généralement diploïdes, exclues).

En se basant sur ces observations et sur d'autres relatives à l'action cytologique du 2,4-dichlorophénoxyacétate de Sodium (D'Amato, 1948), on arrive a conclure en faveur de l'existence de noyaux à diplochromosomes dans les cellules différenciées de la racine d'Oignon.

[1] F. d'Amato, Atti Accad. Naz. Lincei, Cl. Scienze Fis., ser. 8, *4*.
[2] I. Grafl, Chromosoma *1*, 265 (1939).
[3] A. Levan, Hereditas 25 (1939); Hereditas *30*, 161 (1944).
[4] H. W. Howard, Genetics *44*, 1 (1942).

Preliminary Data on the Chromosome Cycle of *Lycœides idas* L.

It is known that in some populations belonging to many Lycœnidi the females show on the wings a thin coat of blue scales which often cover entirely the upper wing surface. These scales make the female wing closely similar to the masculine one which is normally blue.

Some investigations on these forms were undertaken by Cockayne[1] on *Plebejus argus* L., *Lysandra corydon*

[1] E. A. Cockayne, Trans. R. ent Soc. Lond., 322 (1916); ib. 225 (1922).

[1] A. Levan, Hereditas 25 (1939).

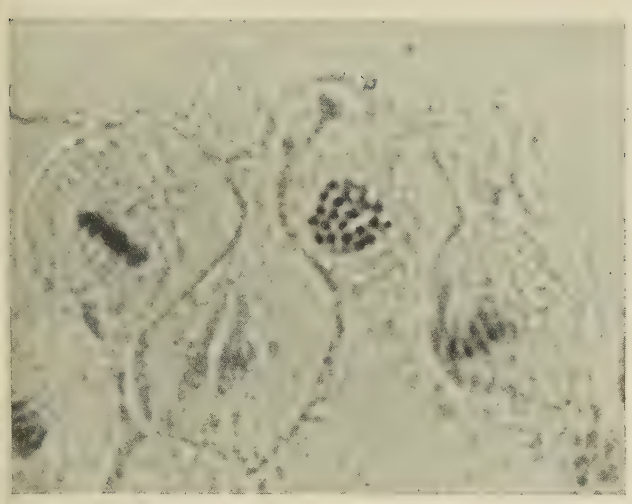


Fig. 1a. – Photograph of a spermatogonial plate with 24 chromosomes (only 23 are visible in the focal plane).

Poda, *L. bellargus* Rott., but as far as I know no attempt has been made in order to discover a possible cytologic mechanism responsible for the apparent intersexuality.

I began a systematic investigation of the phenomenon of the phænotypical female intersexuality in the *argellus* variety of the *Lycœides idas* L.

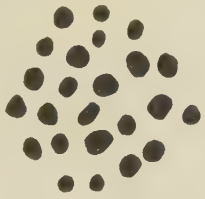


Fig. 1b. – The same in a camera lucida drawing.

As an introduction to cytological and genetical study, the first results are here summarized[1]. Two males were examined, while the oogenesis was too difficult for studies, owing to the large amount of cytoplasm in the cell. The tests were taken from the pupa (kept in culture) a few days before hatching. Fixation followed in La Cour fluid[2], and the observations were made on 10 μ thick sections stained with Feulgen's reactive.

The metaphasic plates of the gonial cells showed that the chromosome number varies in different cells of the same individual. Only plates lying in a plane perfectly perpendicular to the microscope axis were considered, in order to avoid mistakes. In one individual the following numbers were found: 24 (three times) (Fig. 1, a, b), 23 (one time) (Fig. 2). In the other individual: 19, 20, 22 (each number one time). In both pupæ the metaphases belonged to different gonial generations, as it may be concluded from the different chromosome size.

Fig. 2. – Another spermatogonial plate with 23 chromosomes.

The plates in side view showed some abnormalities in three cases. Twice one chromosome proceeded undivided towards one pole (Fig. 3). Less clearly the same phenomenon was observed in a I-meiotic division.

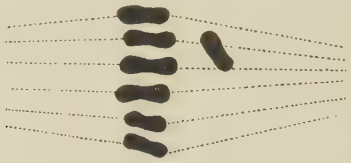


Fig. 3. – Gonial spindle in side view with a chromosome proceeding undivided towards one pole.

In diakinesis stages of both individuals, numbers varying from 9 to 13 were observed.

These observations on the variability of the chromosome number allow us to infer the possibility that unbalanced sets may be produced. These might be the cause of abnormal sexual characters (e. g. of the presence, in the same individual, of characters belonging to both sexes) produced by abnormal ratios of the genes determining maleness and femaleness.

Variations in the chromosome number of gonial cells are known only in a few examples. For instance, I may quote an analogous phenomenon in the genus *Forficula* which is probably linked with abnormal sex-ratio (H. G. Callan)[1].

A. Valle

Istituto di Zoologia e Anatomia Comparata dell'Università di Parma, May 22, 1948.

Riassunto

Nella specie *Lycœides idas* L. si osservano variazioni numeriche dei cromosomi anche nelle spermatogonie di uno stesso individuo. Questo fatto è posto in relazione con la presenza nelle femmine dei caratteri secondari dei due sessi, come risultato dell'unione tra gameti con assetti sbilanciati.

[1] H. G. Callan, J. Genetics *51*, (1941). — C. D. Darlington, New Advances in Cytology (London, 1937).

Déviation expérimentale de l'uretère primaire par la greffe de matériel cloacal chez le Triton[1]

Pendant ces dix dernières années le problème du développement de l'uretère primaire chez les Amphibiens a été abordé par les méthodes de l'embryologie expérimentale afin de chercher une solution entre les diverses conceptions qui existaient sur ce point dans l'embryologie descriptive.

O'Connor[2] prouve en 1938, à l'aide de marques colorées et d'opérations, que l'uretère primaire des Urodèles se développe à partir du matériel pronéphritique. Il a pu localiser l'uretère primaire dans la partie postérieure de cette ébauche pronéphritique, et il a pu constater que cette portion postérieure donne naissance à l'uretère par croissance et élongation vers l'arrière jusqu'au cloaque. En 1942, Van Geertruyden[3] a pu confirmer chez les

[1] I am indebted to Prof. C. Barigozzi for advices and criticism in the present work.

[2] Methylic alcool 15 parts; acetic acid (5%) 5 parts: formalin 1 part; dist. water 3 parts.

[1] Expériences faites à Bruxelles, en avril 1947, grâce à une subvention de la «Nederlandse Commissie ter uitvoering van het Nederlands-Belgisch culturele verdrag».

[2] R. J. O'Connor, J. Anat. *73*, 145 (1938); *74*, 34 (1940).

[3] J. Van Geertruyden, Ann. Soc. Roy. Zool. de Belg. *73*, fasc. 3, 180 (1942).

Anoures les résultats obtenus par O'Connor chez les Urodèles. La conception adoptée par O'Connor[1] et par Van Geertruyden[2] est opposée à celle de Van Deth[3], qui a conclu en 1946, que l'uretère primaire se développe *in situ* aux dépens des parties dorsales des lames latérales.

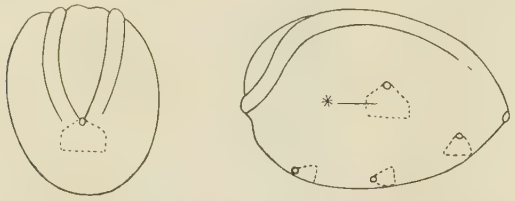


Fig. 1. – Schéma de l'opération. Les divers endroits auquels la greffe cloacale était implantée sont indiqués.

Pendant le développement normal le canal de Wolff ne vient pas simplement déboucher dans le cloaque, mais celui-ci pousse à sa rencontre un diverticule qui s'unit à l'extrémité libre de l'uretère primaire. O'Connor a décrit en 1940 ce diverticule du cloaque et moi-même j'ai découvert aussi, déjà en 1929, que la partie postérieure de l'uretère primaire était colorée au cas où le proctodæum l'était aussi.

Si nous acceptons la conception d'O'Connor et de Van Geertruyden, une nouvelle question se pose, celle de connaître les facteurs qui déterminent le parcours normal de l'uretère primaire et sa prise de contact avec le cloaque.

Parmi ses embryons provenant de blastulas et gastrulas soumises à la centrifugation, Pasteels[4] avait rencontré des embryons avec un proctodæum secondaire

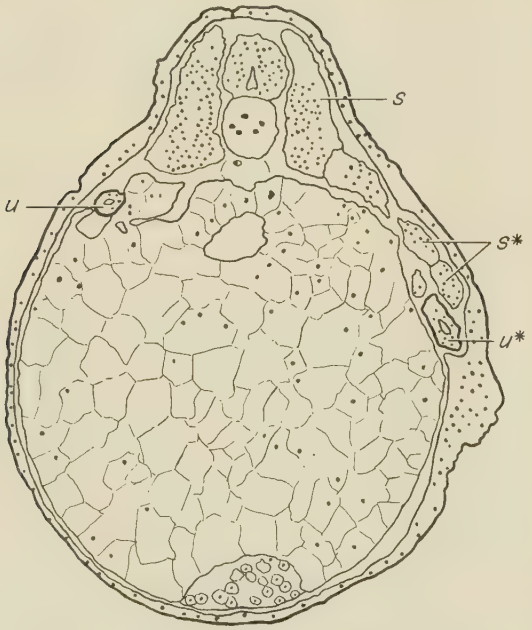


Fig. 2. – Coupe transversale d'un hôte. L'uretère primaire du côté opéré prend un cours plus ventral que celui du côté normal.
s somite de l'hôte; *s** somite du transplantat; *u* uretère primaire normal; *u** uretère primaire du côté opéré.

[1] R. J. O'Connor, J. Anat. *73*, 145 (1938); *74*, 34 (1940).
[2] J. Van Geertruyden, Ann. Soc. Roy. Zool. de Belg. *73*, Fasc. 3, 180 (1942).
[3] J. H. M. G. Van Deth, Research in Holland, Experimental Embryology 20 (1946).
[4] J. Pasteels, Exper. *3*, 73 (1947).

(détail non publié). Dans ces embryons, un tube se détachant de l'uretère primaire s'étirait jusqu'au cloaque secondaire. Cette observation suggérait que le cloaque pourrait exercer une action attractive sur l'uretère primaire pendant le développement normal. C'est pourquoi MM. Dalcq et Pasteels m'ont proposé de transplanter l'ébauche d'un proctodæum dans un autre embryon, avant que l'uretère primaire se soit développé, afin de réaliser ainsi des embryons avec un cloaque secondaire. Effectivement, dans un certain nombre de cas, l'uretère primaire a montré une réaction à la présence du transplantat. Quoique les expériences ne soient pas encore terminées, ces résultats méritent d'être signalés.

Dans la série des opérations que j'ai entreprises, j'ai employé comme donneur et comme hôte des stades neurula assez âgés de *Triton alpestris*. Le bord du blastopore, accompagné de l'ébauche du proctodæum, située au-dessous du blastopore dans le feuillet externe (Bijtel[1])

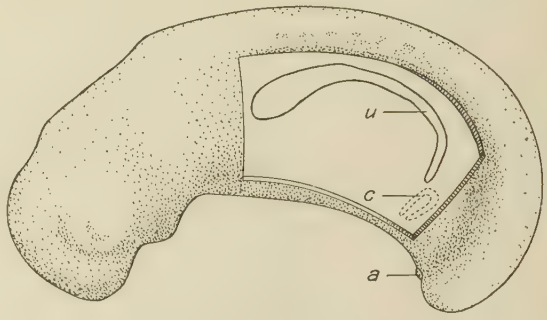


Fig. 3. – Reconstruction du parcours d'un uretère primaire qui a réagi à la présence du transplantat. L'uretère se dirige vers le cloaque secondaire.
c cloaque secondaire; *u* uretère primaire; *a* anus de l'hôte.

était extirpé. Ce greffon était implanté dans un hôte aux divers endroits indiqués dans la fig. 1. De cette manière, un proctodæum pouvait se constituer à des distances différentes de l'uretère primaire. Si regrettable que ce soit, la transplantation d'un peu de matériel somitique est inévitable. En effet, le matériel présomptif des somites de la queue se trouve en surface dans la partie postérieure de la plaque médullaire et est en continuité avec le matériel des somites du tronc le long des lèvres latérales du blastopore (Bijtel[1,2]); il est fatalement inclus dans la greffe.

La fig. 2 montre une coupe d'un cas positif. La présence du transplantat a entraîné un trajet anormal de l'uretère primaire, qui s'est dirigé vers le proctodæum secondaire, situé ventralement par rapport au parcours normal de l'uretère. L'inflexion ventrale se montre graduelle. Tout près du diverticule cloacal on perd de vue l'uretère et on ne peut observer un abouchement dans le cloaque secondaire (fig. 3). Du côté opéré, l'uretère manque dans la partie du tronc en arrière du transplantat. Il est patent que le proctodæum secondaire a exercé dans ce cas, donné en exemple, une action attractive sur l'uretère primaire. Il n'y a pas de raison de croire que le transplantat a agi seulement comme un obstacle qui a entraîné un parcours anormal de l'uretère.

Les expériences montrent tout d'abord que l'uretère primaire se développe indépendamment du matériel des

[1] J. H. Bijtel, Over de vorming van den staart bij Amphibiën (Diss., Groningen 1929); Roux' Arch. Entw.mech. d. Org. *125*, 448 (1931).
[2] J. H. Bijtel, Roux' Arch. Entw. mech. d. Org. *134*, 262 (1936).

segments successifs et des lames latérales, constatation en accord avec O'Connor et Van Geertruyden, mais en opposition avec Van Deth. Les résultats de Van Deth ayant été communiqués sous forme d'un résumé, il n'est pas possible d'élucider la cause de cette contradiction. D'autre part, il apparaît que l'uretère primaire peut abandonner son trajet normal en présence d'un transplantat contenant un proctodæum secondaire et du matériel somitique et se trouvant à une certaine distance du parcours normal, mais *seulement* au cas où le transplantat était placé sur l'endroit (marque d'un astérique) de la fig. 1 ou dans les environs de cet endroit.

Quoiqu'on ne puisse encore exclure toute intervention du matériel somitique, les indications actuelles sont nettement en faveur de la notion que le proctodæum greffé exerce une action attractive sur l'uretère primaire. Rien ne paraît s'opposer à ce que cette notion soit transposée à l'étirement normal de ce canal vers la région cloacale. C'est ce que les expériences en cours s'efforceront d'examiner.

J. Hubertha Bijtel

Laboratoires d'anatomie et d'embryologie des Universités de Bruxelles (Belgique) et Groningue (Pays-Bas), le 15. mars 1948.

Summary

A transplant consisting of the rudiment of a cloaca with some somatic material implanted at a certain distance ventral from the normal route taken by the pronephric duct can be the cause of a deviation of the duct from its normal course. The pronephric duct grows towards the secondary proctodæum, whereas the duct is lacking in the part of the body behind the secondary proctodæum. It seems that the proctodæum exercises an attractive effect on the growing pronephric duct.

The results of the experiments, at any rate, are in favour of the conception of O'Connor (1938) and Van Geertruyden (1942), who found that the pronephric duct develops by its own independent growth. I cannot agree with Van Deth's opinion (1946), according to which the pronephric duct develops *in situ* out of the dorsal parts of the lateral plate.

Some further Data concerning the Determination of the Mesonephros

(a) *Introduction*

In this communication some new data will be given to show the great complexity of the relations between the mesonephros on the one hand and the Wolffian duct and pronephros on the other.

The investigation of Van Geertruyden[1], 1947, on *Rana fusca* induced me to reinvestigate my experiments on extirpation and transplantation of the pronephros and Wolffian duct rudiment in *Amblystoma* made in the course of my study on the origin of the germ cells in the Urodeles (Nieuwkoop[2], 1947).

(b) *Normal development*

Axolotl larvæ, reared for about 4 weeks, show well-differentiated mesonephros blastemata. The degree of differentiation in successive regions of the trunk, however, markedly decreases in a cranio-caudal direction. Five successive degrees of differentiation may be distinguished.

The most cranial units contain a well-differentiated, much coiled tubule with a nephrostome and an open communication with the Wolffian duct (stage V). In the following rudiment(s) the mesonephros tubule is only beginning to stretch and coil. Communications with the Wolffian duct and the cœlomic cavity are not yet present (stage IV). The next rudiments are only beginning to differentiate; they are oblong, and the cells are regularly arranged around a central lumen (stage III). The more caudal parts of the mesonephros show only a rather regular arrangement of the cells in a still massive blastema (stage II) or a first concentration of the presumptive cell-material only (stage I)[1].

In normal and experimental animals irregularities in the distribution of the mesonephros rudiments along the longitudinal axis of the trunk can often be observed.

Some experimental animals suggest an explanation. On the operated (*R*) side of animal 190/1, Fig. 2*a*, where a rather rudimentary Wolffian duct is present, the degree of differentiation of the successive rudiments alternates *regularly*. Between the highly differentiated units smaller, less differentiated ones are present. They form the "primary" and the "secondary" generations of mesonephros rudiments respectively (cf. Hall[2], 1904). Irregularities in the localization of the mesonephros rudiments may be caused by relatively late, individual differentiation of mesonephros blastemata, *and* even by the complete failure of one or more "primary" (e.g. No. 178/9, Fig. 1*d*, and No. 165/8/9, *R* side, Fig. 2*d*) or "secondary" (e.g. No. 192/5/6, Fig. 1*c*) rudiments to differentiate. In that event, the open space is secondarily filled, wholly or partly, by the adjacent rudiments.

The original "segmental" arrangement of the successive blastemata[3] has therefore been more or less disturbed by a secondary shifting in their localization.

(c) *Correlations between the differentiation of the mesonephros rudiments and the presence of the Wolffian duct; dependent* (i) *and independent* (ii) *differentiation of the mesonephros blastemata, and the relation of their rate of differentiation to the functional state of the Wolffian duct* (iii)

In the operated animals, in which the pronephros and Wolffian duct rudiments had been wholly or partly extirpated at the early neurula stage[4], the differentiation of the mesonephros blastemata on the operated side of the trunk varies greatly in individual cases.

(i) A more extensive investigation has brought to light that in half of the cases (6 mesonephros segments in 5 animals) in which, after successful removal of the Wolffian duct rudiment, differentiation of a mesonephros blastema has taken place on the operated side of the trunk, a small part of the Wolffian duct could still be found in the immediate neighbourhood of this blastema (dependent differentiation). Cf. Figs. 1*b* and *d*, and 2*b* and c. In several animals the second or following mesonephros rudiments have differentiated in the presence of a part of the Wolffian duct, whereas the preceding blastema(ta) show(s) no signs of differentiation. Cf. Figs. 1*c* and *d*. This shows that the Wolffian duct cells, when they were only in a temporary contact with the presumptive mesonephric cell-material along which they migrated, did not evoke the differentiation of these blastemata. The influence of the Wolffian duct on the

[1] J. Van Geertruyden, Arch. Biol. *57*, 2, 145 (1947).

[2] P. D. Nieuwkoop, Arch. Néerl. Zool. *8*, 1 (1947).

[1] Stage V corresponds to the third phase of development distinguished by Van Geertruyden, 1947. Similarly, stages III and IV can be compared with his second, and stages I and II with his first phase of differentiation.

[2] R.W. Hall, Bull. Mus. comp. Zool. Harward Coll. *45*, 31 (1904).

[3] The first three or four "primary" mesonephric rudiments show a uniform "segmental" arrangement, the position of the following ones, however, does not completely agree with that of the segments of the trunk. Cf. Hall[2], 1904, and Gray[5], 1932.

[4] The operation has been performed on 18 animals; normally on the *left* side with the exception of two animals marked (*R*).

[5] P. Gray, Quart. J. Micr. Sci. *75*, 425 (1932).

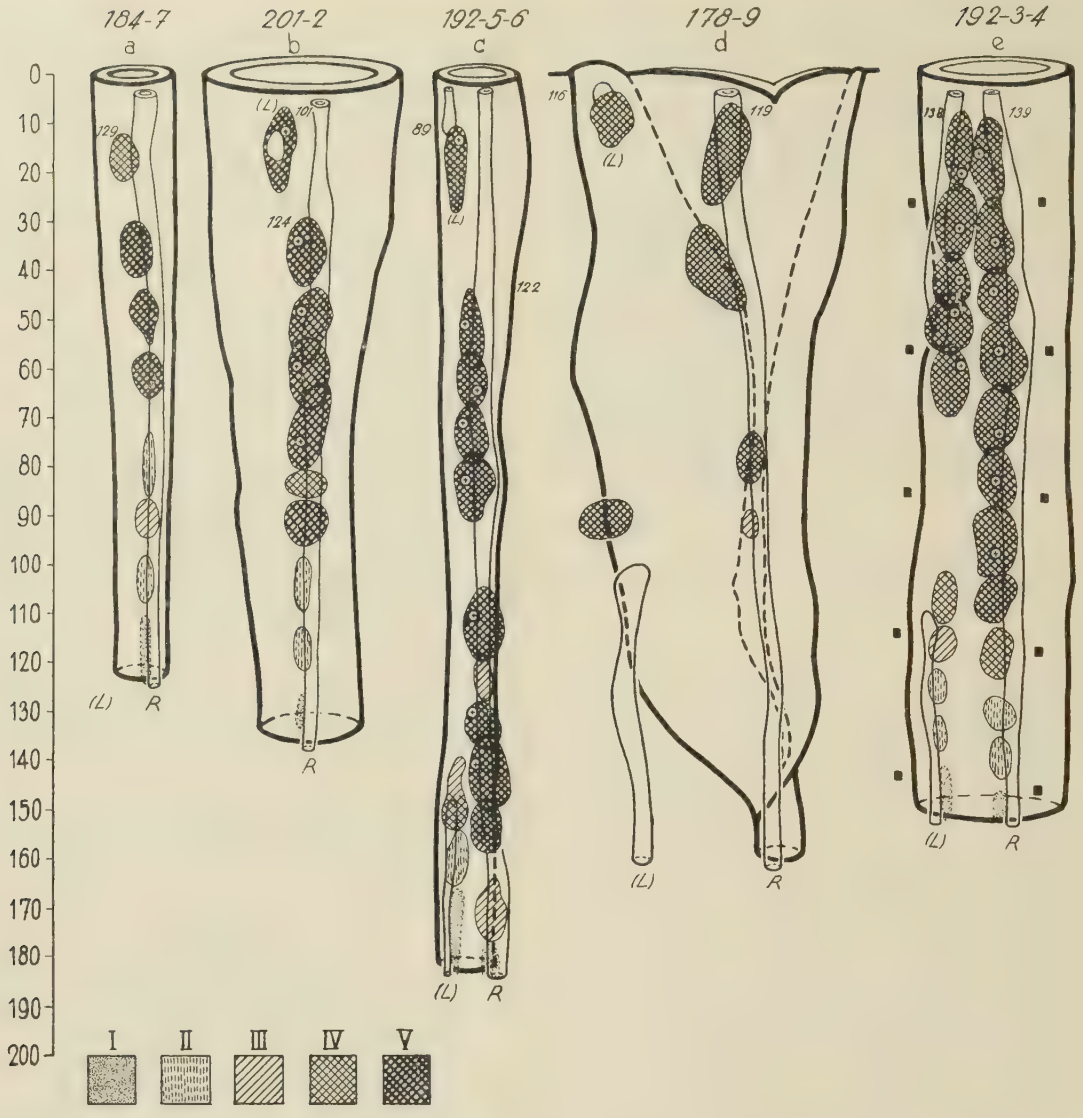


Fig. 1. – Graphic reconstructions of animals 184/7, 201/2, 192/5/6, 178/9, and 192/3/4. Projection of intestinal tube (dark line), Wolffian duct (fine line) and mesonephros blastemata on a frontal plane. Dorsal view. Operated side marked with ( ). Number of sections between end of pronephros and beginning of mesonephros noted in figures. Black cubes: position of spinal ganglia. +: position of nephrostoma. Degrees of differentiation of mesonephros rudiments (I—V) correspond to the description on p. 391. – – – in reconstruction of animal 178/9: outline of intestinal fistula. Medio-lateral enlargement 80×, cranio-caudally 1 section (8μ) = 0,64 mm.

differentiation of the mesonephros blastemata, therefore, takes place at an older stage of development than that at which the Wolffian duct grows out. Cf. Hall[1], 1904, O'Connor[2], 1939, and Van Geertruyden[3], 1947. My experiments further demonstrate that a very small part of the Wolffian duct, consisting of a few cells only, suffices to ensure a normal differentiation of the whole adjacent mesonephros blastema. Cf. Figs. 1*b* and *d*. This fact indicates that the cell-material of a presumptive mesonephros rudiment needs only a very weak inductive stimulus from the Wolffian duct to differentiate normally[4].

(ii) This last supposition is also strongly supported by the observation of *a completely independent differentiation* of mesonephros blastemata in a number of cases (6 mesonephros segments in 5 animals)[1]. Cf. Figs. 2*c*, *d* and *e*, and 3. Evidently, in contrast to *Rana*, the mesonephro sblastemata in *Amblystoma mexicanum* have rather strong self-differentiation potencies. In a number of cases they may differentiate completely autonomously. Cf. Humphrey[2], 1928, Machemer[3], 1929, Burns[4], 1938, and Holtfreter[5], 1943. In other cases the threshold is not reached without a stimulating influence from the Wolffian duct. Evidently, the latter

[1] R.W. Hall, Bull. Mus. comp. Zool. Harvard Coll. *45*, 31 (1904).
[2] R. J. O'Connor, J. Anat. *74*, 34, 301 (1939/40); *75*, 95 (1940).
[3] J. Van Geertruyden, Arch. Biol. *57*, 2, 145 (1947).
[4] This fact may help us to explain the interesting observation of Van Geertruyden[3] that the role of the Wolffian duct can be taken over by the spinal cord (a completely abnormal inductor) when it has direct contact with the mesonephros blastemata.

[1] In these cases no indications of the presence of possible inductive influences of another kind could be found, while the possibility of overlooking very small parts of the Wolffian duct can be excluded in the rather large number of cases in which an independent development has taken place.
[2] R. R. Humphrey, Anat. Rec. *40*, 67 (1928).
[3] H. Machemer, Roux' Arch. *118*, 200 (1929).
[4] R. K. Burns, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. N.Y. *39*, 111 (1938).
[5] J. Holtfreter, Rev. Canad. Biol. *3*, 220 (1944).

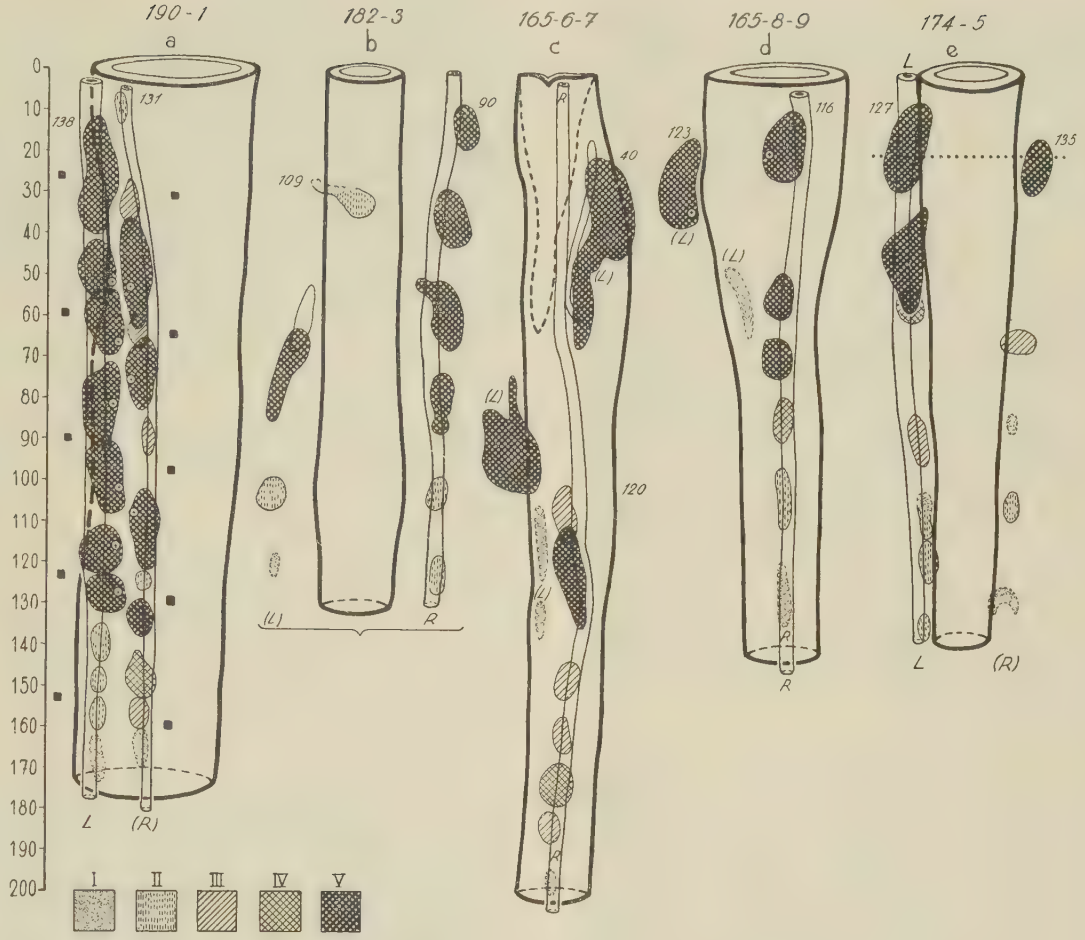


Fig. 2. – Graphic reconstructions of animals 190/1, 182/3, 165/8/9 and 174/5. Indications as in Fig. 1. Horizontal line (.....) in graphic reconstruction of animal 174/5 corresponds with cross section given in Fig. 3.

is of only little importance in *Amblystoma*. My conclusion that the intensity of the self-differentiation tendencies of the mesonephros blastemata on the one hand and the necessary strength of the inductive action from the Wolffian duct on the other may vary in different species, agrees with that of O'Connor[1], 1939 and 1940. I prefer, however, to speak of a necessary complement of the two phenomena rather than of double insurance.

(iii) In 5 cases I observed that the mesonephros rudiments showed a somewhat lower degree of differentiation on the side of the rudimentary Wolffian duct than on the normal side[2]. Cf. Fig. 1*c* and *e*, and 2*a*, in which latter on the normal side *primary* and *secondary* units have completely differentiated, whereas on the operated side the *secondary* rudiments show a lower degree of differentiation. Evidently, a normal, functioning Wolffian duct influences the *rate* of differentiation of the mesonephros blastemata. Here, another difference between *Amblystoma* and *Rana* becomes manifest; in *Rana* the differentiation of the mesonephros rudiments

[1] R. J. O'Connor, J. Anat. *74*, 34, 301 (1939/40); *75*, 95 (1940).

[2] A difference in the rate of differentiation between both sides, normally present in *Rana* (Van Geertruyden, 1947[3]) is unknown in *Amblystoma*.

Fig. 3. – Part of cross section through trunk of animal 174/5, showing independent differentiation of mesonephros rudiment on operated side (*R*). *C.c.* cœlomic cavity, *g.r.* genital ridge, *i.t.* intestinal tube, *l.pl.* lateral plate, *m.* myotome, *m.n.t.* mesonephros tubules and *W. d.* Wolffian duct.

is probably entirely independent of the functional state of the Wolffian duct. Cf. Miura[1], 1930, and Van Geertruyden[2].

(d) *Correlations between the regional differentiation of the mesonephros and the presence of the pronephros*

In the animals 201/2, 192/5/6, and 165/6/7 the mesonephros rudiments begin at *a much more cranial level* on the operated than on the normal side of the trunk[3]. This phenomenon may be explained in two ways: (*a*) It may have been caused by a secondary displacement of the mesonephros blastemata by a regulation of the original defect in the lateral mesoderm (removal of the presumptive pronephros rudiment), and by the secondary formation of intestinal fistulæ. The course of the spinal nerves, however, does not point to an extensive cranial displacement in the lateral mesoderm. (*b*) The removal of the pronephros rudiment has directly or indirectly influenced the normal cranio-caudal regional localization of the mesonephros on this side of the trunk. This may be caused directly by a possible interfering influence of the pronephros on the differentiation of the mesonephros over several segments of the trunk, or indirectly by a disturbance in the regional structure of the trunk itself. In these cases, in which any influence of the pronephros has been experimentally reduced, the mesonephros rudiments should be able to differentiate also at a more cranial level in the trunk.

(e) *Conclusion*

Although some new data have been added to our knowledge of the development and determination of the mesonephros, many important questions are still to be solved. For example, what are the causes of the differentiation of the mesonephros blastemata in a distinct part of the nephrogenic cord only? Does the determination process of the nephrogenic cell-material take place step by step, i.e., is the first step a general activation of a rather narrow longitudinal strip of the lateral mesoderm of the neurula to form a still homogeneous nephrogenic cord, and is this step followed by later ones, by which the regional subdivision into pro-, meso- (and meta-)nephros is finally determined.

P. D. Nieuwkoop

Zoological Laboratory, University of Utrecht, Holland
May, 1, 1948.

Zusammenfassung

In *Amblystoma* besitzen die präsumtiven Urnierenanlagen starke Tendenzen zur Selbstdifferenzierung, während der induktive Einfluß von seiten des primären Harnleiters eine mehr untergeordnete Rolle spielt. Dieser Einfluß auf die Differenzierung der Urnierenanlagen wird erst nach dem Auswachsen des Harnleiters zur Kloake ausgeübt. Der Differenzierungsgrad der Anlagen zeigt jedoch eine gewisse Abhängigkeit vom funktionellen Zustande des Harnleiters. Nach Entfernung der Vorniere ist die Differenzierungszone der Urnierenanlagen in verschiedenen Fällen ziemlich stark kranialwärts verschoben, was einen hemmenden Einfluß der Vorniere auf die Differenzierung der Urnierenanlagen im kranialen Abschnitt des Rumpfes andeuten könnte.

[1] K. Miura, Jap. J. Med. Sci. Anat. *2*, 105 and 125 (1930).
[2] J. Van Geertruyden, Arch. Biol. *57*, 2, 145 (1947).
[3] This difference lies very probably beyond the normal variability.

La structure de certaines terminaisons nerveuses montre des variations cycliques

De tous les organes ou tissus, le système nerveux paraît être le moins sujet à des modifications durant la vie d'un animal. D'une façon générale, depuis la période embryonnaire jusqu'à la mort, le nombre des neurones ne varie guère, si ce n'est par la dégénérescence de quelques-uns d'entre eux. Il est peu probable, surtout chez les Vertébrés supérieurs, comme les Mammifères, qu'il se trouve encore chez l'adulte, des neuroblastes capables de se différencier et de remplacer les cellules nerveuses disparues. En mettant à part les cas de traumatismes accidentels ou d'ordre expérimental, les voies nerveuses centrales ou périphériques conservent également, pendant toute la vie, une fixité presque absolue. Il ne semble pas qu'il en soit de même pour leurs terminaisons; les aspects de certaines de ces dernières correspondent indiscutablement à de véritables variations cycliques.

La méthode de l'imprégnation argentique, le plus souvent employée, montre que les fibres nerveuses aboutissent à un bouton terminal ou *club*. En améliorant la fixation, il est possible d'entrevoir au delà de ces petits renflements, un *appareil métaterminal*; il est constitué par des filaments extraordinairement fins, à la limite de la visibilité, longs d'environ 0,01 mm et dont le diamètre est voisin de celui des cils vibratiles.

Dans certaines membranes, telle la dure-mère du Rat, tous les boutons terminaux des fibres du nerf trijumeau sont prolongés par ces filaments métaterminaux, pourvus eux-mêmes, à leur extrémité, d'un grain minuscule. Ce granule gonfle, prend l'aspect d'un corpuscule ovoïde ou piriforme, ou bien s'amincit dans sa partie centrale, puis se perfore et se transforme ainsi en une petite rondelle. En même temps, le filament ténu qui relie cette dernière au bouton terminal, s'atrophie et disparaît après s'être réduit en une rangée de grains à peine visibles, ou bien en se rompant par une sorte d'autotomie. Il ne reste plus alors comme trace de cet

Fig. 1. – Filaments métaterminaux à l'extrémité de boutons terminaux sur une fibre du nerf trijumeau, dans la dure-mère du Rat. Gross.: 2875.

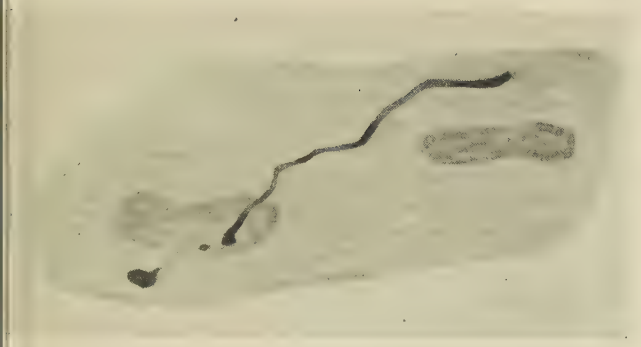


Fig. 2. – Gonflement d'un granule à l'extrémité d'un filament métaterminal, qui va disparaître. Même grossissement.

appareil métaterminal dans le tissu fibreux de la dure-mère, que les granules gonflés ou les rondelles. Comme ces débris persistent un certain temps, ils forment en quelques points de petits amas fortement teintés par le dépôt d'argent.

Les filaments métaterminaux sont tout à fait comparables aux collatérales transitoires que G. Levi et H. Meyer[1], J. Fabre et H. Mégevand[2], puis C. C. Speidel[3] ont observées dans les cultures de tissu nerveux ou bien lors du développement de nerfs moteurs ou sensitifs. L'émission de ces minces prolongements correspond sans doute à des variations brusques et réversibles de la tension superficielle des fibres nerveuses

Fig. 3. – Rondelles et granules laissés en place par des filaments atrophiés. Reconstitution de l'appareil métaterminal après sa disparition. Même grossissement.

durant leur croissance. En ce qui concerne les terminaisons sensitives de la dure-mère chez le Rat, les modifications qui se produisent au niveau du bouton terminal, semblent soumises à une succession de phases. Après leur disparition, les filaments métaterminaux se reconstituent et un nouveau cycle recommence. On voit alors ces fins prolongements s'allonger en direction des rondelles ou des granules laissés en place par les filaments précédents. Il est possible que ces variations cycliques de la structure des terminaisons sensitives dans la dure-mère soient en rapport avec des différences périodiques dans la nature des sensations qu'elles transmettent.

A. Weber

Laboratoire de neuro-histologie, Institut d'anatomie de Genève, le 29 juin 1948.

Summary

All sensory endings of the trigeminal nerve in the dura mater of the rat are formed by a small swelling, from which continues the *metaterminal apparatus*, fine filaments at the limit of visibility. Periodically the fine granules at the extremity of the filaments swell, whereas the fibrils themselves disappear, leaving a small, round, argentophil mass. Later the filaments reappear, then redeposit their debris, which persists for a time.

Thus the metaterminal apparatus manifests cyclic variations, which recall the transitory existence of collaterals observed during *in vivo* or *in vitro* development of nerve fibres.

[1] G. Levi et H. Meyer, Arch. de Biol. *52*, 133 (1941).

[2] J. Fabre et H. Mégevand, C.R. Soc. de Phys. et d'Hist. nat. de Genève *58*, 79 (1941).

[3] C. C. Speidel, J. compar. Neurol. *76*, 57 (1942).

Nitrogen Fixing Microorganisms in the Alimentary Canal of Herbivorous Farm Animals

It is generally known that ruminants are able to live for a long time on a diet excessive in carbohydrate but deficient in nitrogen compounds. The data found in the literature indicate that the daily minimal physiological nitrogen requirement is about 10 g per 100 kg of living weight. But, in many cases, the amount of nitrogen lost daily in fæces and urine is often greater than that contained in the fodder. This indicates that nitrogen of the air probably enters into the metabolism of ruminants in the same way as in insects living on a diet poor in proteins; that is, through symbiotic bacteria.

Nitrogen fixing bacteria may be found in the rumen of ruminants and in the cæcum of Equidæ. To test this possibility, slant agar tubes containing

0·5 %	glucose
0·2 %	succinic acid
0·5 %	NaCl
0·1 %	$CaCO_3$
0·1 %	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$
0·07 %	K_2HPO_4
0·3 %	KH_2PO_4
0·05 %	$CaCl_2$
0·01 %	$MnSO_4$
0·0001 %	$NaM_0O_4 2H_2O$
2·0 %	agar-agar
	Na_2CO_3 (to p_H 8·0)
	sterile tapwater,

were inoculated with material taken from healthy animals (cows, sheep, horses) under sterile conditions. Tests revealed that the cultures contained many strains of nitrogen fixing bacteria. 24 hours after inoculation, vigorous strains appear as numerous small (1 mm diameter) colonies. Development proceeds rapidly; within 5–6 days (30°C) the whole surface of the agar slant is covered with a gelatinous mass of bacteria.

The capacity of the bacteria to fix nitrogen on a nitrogen-free culture medium does not diminish after a series of inoculations. In testing the nitrogen fixation of these bacteria the culture medium mentioned above was used, only the amount of agar was 0·05 % and the

glucose concentration 0·2%. Some of this culture liquid was added to the agar slant tubes. The bacterial coat was first lifted off and mixed with culture liquid, and then the solution was poured into an Erlenmeyer flask. After vigorous shaking a uniformally distributed suspension is obtained. This suspension is used to inoculate the liquid culture media of 125 ml Erlenmeyer flasks (in each 50 ml culture liquid + 2 ml suspension). Every day three of these flasks are analysed for total nitrogen by the Parnas-Wagner micro-Kjeldahl method. The analyses furnish the following data in respect to the nitrogen fixing capacities of the different strains:

Table I

Amount of nitrogen in 100 ml suspension of different strains of nitrogen fixing bacteria of cows, sheep, and horses

Day of experiment	mg N in 100 ml liquid culture medium inoculated with bacteria of the:					
	Cow			Sheep		Horse
	I. d.	V. f.	VI. f.	I. c.	I. e.	I. l.
Start	0·20	0·19	0·18	0·16	0·16	0·17
1st day	0·29	0·27	0·25	0·16	0·19	0·22
2nd day	0·38	0·40	0·28	0·19	0·23	0·35
3rd day	0·40	0·42	0·33	0·27	0·30	0·54
4th day	0·39	0·45	0·35	0·28	0·32	0·55
5th day	0·38	0·55	0·35	0·38	0·38	0·59
7th day	0·39	0·65	0·30	0·56	0·67	0·77
10th day	0·39	0·95	0·55	0·63	0·71	0·79
14th day	0·37	1·18	0·76	1·14	1·13	0·94
20th day	0·40	1·10	0·84	1·11	1·22	0·75

The given data are average values of 3 samples. The differences between these 3 values are statistically insignificant. The increase in nitrogen is most remarkable; this again shows that through these bacteria nitrogen of the air can enter into the metabolism of our farm animals. But the data also show that there are great differences in regard to nitrogen fixing ability between the different strains of bacteria even within the same animal (for instance cow I. d. and cow V. f.).

With regard to the nutrient solution, the question is raised whether succinic acid or glucose or both of them are indispensable for nitrogen fixation. Experiments in this line show that each of these substances alone or both together can effect nitrogen fixation. Glucose alone is more efficient than succinic acid alone. But none of them enables such vigorous nitrogen fixation as do both together.

During the period of fixation, the p_H value often drops, sometimes down to p_H 4·5. At this degree of acidity no more nitrogen fixation can take place, but if the optimum value (p_H 8·0) is experimentally reestablished, nitrogen fixation begins again. This is the case with strain Horse 1.l., where the p_H value dropped from 8·0 to 5·5 within four days. Re-establishment of the p_H value to p_H 8·0 through addition of $NaCO_3$ causes fixation to become vigorous again and results in the maximum amount of nitrogen or 1·8 mg per 100 ml of culture liquid, while the uncharged controls remain at 1·0 mg per 100 ml.

It is known that new-born animals do not possess any intestinal micro-organisms. They acquire them with the first lot of grass or hay, soiled by excrement. If this is so, the same nitrogen fixing bacteria may be found in the fæces too. Indeed, with the method described above, the cultivation of nitrogen fixing bacteria from cow excrements collected at the moment of defecation was successful. This may be an explanation for Darh's[1] observation, that "the value of farmyard manure (cow dung) is due not only to its nitrogen content, but also to its power to fix nitrogen of the air".

Until recently it was considered impossible that the molecular nitrogen of the atmosphere could take any active part in the metabolism of animals. Tóth, Wolsky, and Bátori[2] were the first to show that fixation of free nitrogen of the air occurs in aphides. Since then nitrogen fixation has been found in many other species of insects containing symbiotic micro-organisms (Tóth[3]). Our experiments show that the fixation of nitrogen by means of microorganisms is not limited to insects but exists also in farm animals.

I am indebted to the Swedish Wenner-Gren Foundation for a grant which has fianced this work.

L. Tóth

Microbiological Institute, Uppsala, Sweden, May 14, 1948.

Zusammenfassung

1. Aus steril entnommenem Inhalt des Pansens vom Rind, dem Schafe und des Colcums des Pferdes konnten auf einem stickstofffreien Agarnährboden verschiedene Stämme stickstoffbindender Mikroorganismen gezüchtet werden. 2. In stickstofffreier Nährlösung vermögen diese Rohkulturen Luftstickstoff in verschieden starkem Maße zu binden. 3. Als C-Quelle erwiesen sich Glukose und Bernsteinsäure als geeignet. Glukose allein ergibt bessere Resultate in der Stickstoffanreicherung als Bernsteinsäure allein. Noch besser aber wirken beide Substanzen zusammen. 4. Bei Stämmen mit ausgeprägter Fähigkeit, Stickstoff zu binden, fällt der p_H-Wert der Nährlösung manchmal so stark (bis 4,5), daß die Stickstoffbindung aufhört. Bei Wiederherstellung der ursprünglichen p_H-Verhältnisse (p_H 8,0) setzt sie wieder ein. 5. Die höchsten Werte der Stickstoffanreicherung erreichten 1,8 mg N pro 100 ml Nährlösung gegenüber einem Ausgangswert von 0,18 mg N pro 100 ml. 6. Ähnliche stickstoffbindende Mikroorganismen konnten ebenfalls aus frisch gesammelten Fæces des Rindes gezüchtet werden.

[1] N. R. Darh, Nature *159*, 65 (1947).

[2] L. Tóth, A. Wolsky, and M. Bátori, Z. vergl. Physiol. *30*, 67 (1942).

[3] L. Tóth, *Monographs Natural Sciences*, V, 1 (Budapest 1946).

Quelques propriétés basiques de la streptomycine

A la suite des résultats de S. Cohen[1] et des nôtres[2] relatifs à la formation de complexes insolubles entre la streptomycine et les acides nucléiques, nous avons recherché si ce n'était pas une propriété générale de la basicité de la streptomycine de donner des complexes insolubles avec des substances organiques à point isoélectrique acide. Nous avons ainsi obtenu de ces complexes avec l'acide tannique, la céphaline, des acides gras à longues chaînes (oléique, palmitique)[3].

En ce qui concerne plus spécialement les phosphatides, signalons tout d'abord que nous n'avons pu obtenir de

[1] S. Cohen, J. Biol. Chem. *168*, 511 (1947).

[2] F. Gros, B. Rybak, M. Machebœuf et U. Rambech, C. R. Acad. Sci. *226*, 1550 (1948). – F. Gros et B. Rybak, Helv. chim. acta (sous presse).

[3] En ajoutant une solution de streptomycine à des émulsions en eau distillée ou même salée à 9‰ d'acide oléique ou palmitique amenées à p_H 7,5–8, on constate la formation d'un précipité très abondant qui flocule facilement et adhère aux parois du tube. Avec l'oléate de sodium, la glucosamine-HCl, la triméthylamine-HCl ou encore $ClNH_4$ donnent une très importante précipitation.

complexes entre l'ovolécithine ou la lécithine du soja et la streptomycine-H Cl à p_H 7 ou 11. Ce fait provient sans doute de ce que la lécithine présente des fonctions acides trop faibles par suite de la neutralisation interne entre les groupements phosphoriques et la choline[1] contrairement à la céphaline qui se comporte comme un acide monobasique[2], dans ce dernier cas, on obtient rapidement avec la streptomycine un précipité abondant. Le zéphirol (chlorure de dodécylbenzyldiméthylammonium) et la sapamine (méthylsulfate d'oléylaminoéthyldiéthylméthylammonium) donnent également des complexes insolubles avec la céphaline qui se redissolvent dans un excès de zéphirol ou de sapamine; par contre les complexes céphaline-streptomycine ne se redissolvent pratiquement pas dans un excès de streptomycine. Signalons que le chlorhydrate d'hydroxylamine donne un faible précipité avec les céphalines, par contre la *d*-glucosamine-HCl, le chlorhydrate de triméthylamine, l'hydrochlorure de guanidine, le chlorhydrate d'aniline, l'arginine, l'hexaméthylènetétramine ne donnent rien dans les mêmes conditions. D'autre part, ni les cénapses lipo-protéiques du sérum, ni l'antigène somatique des bactéries Gram moins (*Phytomonas tumefaciens*, *Eberthella typhosa* 0 901), ni les lipides extractibles du bacille de Koch par le méthylal ne donnent de complexes insolubles avec la streptomycine; enfin les acides folique, ascorbique, nicotinique et indolacétique, et le taurocholate de sodium se sont comportés identiquement.

Le complexe streptomycine-céphaline est soluble dans l'éther, en milieu alcalin (NaOH, NH_4OH, hydroxylamine-HCl, monoéthanolamine, hexaméthylènetétramine), en présence de sels neutres (ClNa, citrate), insoluble dans Cl_2Ca. Il se solubilise également par un court chauffage mais ne se reforme pas par refroidissement, contrairement au complexe streptomycine-acide nucléique. Si après refroidissement on ajoute de la streptomycine au milieu renfermant le complexe dissous, on ne constate aucune précipitation, par contre, l'addition de céphaline entraîne la réapparition du complexe. De plus, si on met en présence le complexe céphaline-streptomycine et de l'acide ribonucléique de levure et que l'on chauffe ce mélange, le complexe se solubilise et il se reforme un nouveau complexe par refroidissement qui, de toute évidence, ne peut être qu'un système streptomycine-acide nucléique. Ces faits montrent que le complexe streptomycine-céphaline (et vraisemblablement le complexe streptomycine-acide nucléique) se dissocie par chauffage en milieu neutre, mais, tandis que dans le cas acide nucléique, celui-ci ne se modifie pas, la céphaline se dénature par chauffage en présence de streptomycine (ni la streptomycine ni la céphaline chauffées, indépendamment à p_H 7, ne perdent leur propriété de combinaison réciproque; de plus, chauffée avec de la *d*-glucosamine-HCl et de la guanidine-HCl, la céphaline ne perd pas sa faculté de précipiter avec la streptomycine).

Peu soluble dans le taurocholate de sodium, le sel streptomycine-céphaline est insoluble dans l'alanine, le glycocolle, la créatine, l'acide glutamique, le chlorure de guanidine, l'urée.

Signalons enfin que la trypaflavine donne également des complexes insolubles avec la céphaline et l'acide ribonucléique. Ces complexes, du type de ceux obtenus par Chargaff et Ziff[3], sont cependant insolubles à chaud contrairement aux complexes céphaline ou acide nucléique-streptomycine. Ils se dissolvent à froid dans la solution de Banga-Szent-Györgyi[1] en donnant une coloration orangée et dans la solution d'Edsall-Banga-Szent-Györgyi[1] en donnant une liqueur jaune à fluorescence verte.

De ces faits ressortent plusieurs conclusions ou spéculations:

1° On notera le parallélisme qui existe entre les sels céphaline-streptomycine et les sels céphaline-salmine (protamine) obtenus par Chargaff[2,3]. Ceci nous conduit à considérer que, au cours du remaniement incessant dont sont l'objet les molécules d'une cellule vivante, la streptomycine pourrait se substituer aux protéines basiques-supports des ribo- ou désoxyribonucléoprotéines et ainsi inhiber le métabolisme des nucléoprotéines. Le fait que l'acide nucléique détoxifie la cellule intoxiquée par les acridines[4] – et vraisemblablement par la streptomycine – justifierait cette hypothèse.

2° La mise en évidence de ces nouveaux complexes confirme pleinement notre point de vue quant à la formation de véritables sels entre la streptomycine et les acides nucléiques[5] contrairement à la conception de complexes électro-adsorptifs défendue par Massart et ses collaborateurs[6].

3° L'activité anti-streptomycine du lipositol découverte par Rhymer et ses collaborateurs[7] nous paraît relever, pour une grande partie, à la présence dans ce mélange complexe d'une importante proportion d'acide oléique[8].

4° En poursuivant l'analogie entre les protéines basiques et la streptomycine, on se souviendra que d'après Kossel[9] ce serait les groupements guanidiques des protéines basiques qui seraient responsables de leur toxicité, or:

a) La streptomycine possède par sa fraction streptidine des groupements guanidiques et,

b) Miller et collaborateurs sur *E. coli*[10] Euler et Jaarma sur *Proteus vulgaris*[11] ont montré que les protamines et les histones avaient des propriétés statiques. Sans insister autrement sur le mode d'action sur lequel nous aurons l'occasion de revenir prochainement, nous indiquerons ici les critères de toxicité de la streptomycine. A notre sens, la toxicité relève au moins de deux mécanismes:

1° un véritable choc neuroclasique lié à la formation de complexes insolubles avec les céphalines et amenant les troubles connus dans l'audition, la vision...

2° un choc pharmacodynamique, propriété générale des groupements guanidiques (contraction musculaire,

[1] T. H. Jukes, J. Biol. Chem. *107*, 781 (1934).
[2] H. Rudy et I. H. Page, Z. Physiol. Chem. *193*, 251 (1930).
[3] E. Chargaff et M. Ziff, J. Biol. Chem. *131*, 25 (1939).

[1] I. Banga et A. Szent-Györgyi, Enzymologia *9*, 97 (1940).
[2] E. Chargaff, J. Biol. Chem. *125*, 661 (1938).
[3] Certaines différences sont à remarquer, par exemple: a) la possibilité d'obtenir des sels à p_H 10–11 entre la lécithine et la salmine (Chargaff) et l'impossibilité d'en obtenir dans les mêmes conditions avec la lécithine et la streptomycine; b) le fait que l'histone extraite du thymus précipite avec le taurocholate de sodium tandis que la streptomycine, même à 100000 unités/ml, ne précipite pas.
[4] H. McIlwain, Biochem. J. *35*, 1311 (1941).
[5] F. Gros et B. Rybak, Helv. chim. acta (sous presse).
[6] L. Massart, G. Peeters, J. de Ley, R. Vercauteren et A. van Houcke, Exper. *3*, 288 (1947); L. Massart, G. Peeters et A. van Houcke, Exper. *3*, 289 (1947).
[7] I. Rhymer, G. I. Wallace, L. W. Byers et H. E. Carter, J. Biol. Chem. *169*, 457 (1947).
[8] D. W. Woolley, J. Biol. Chem. *147*, 581 (1943).
[9] A. Kossel, Protamine und Histone. Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie (Leipzig-Wien 1929).
[10] B. F. Miller, R. Abrams, A. Dorfmann et M. Klein, Science *96*, 428 (1942).
[11] H. v. Euler et M. Jaarma, Ark. Kemi *23*, 13 (1946).

paralysie centrale et périphérique...). Ce choc, que l'on retrouve dans l'intoxication par CCl_4 par exemple où il correspond à une accumulation de guanidine[1], peut être combattu par l'administration de cocaïne ou de novocaïne[2] et peut-être de glucose qui est un anticonvulsif dans les chocs guanidiques d'après Ellis[3].

B. Rybak et F. Gros

Institut Pasteur, Paris, le 24 mai 1948.

Summary

Streptomycin forms an insoluble complex with organic substances of which the isoelectric point is situated in the acid range such as cephalin, oleic, palmitic, and tannic acid.

[1] J. W. Tomb et M. M. Helmy, J. Trop. Med. Hyg. *36*, 265 (1933).
[2] E. Frank et R. Stern, Arch. exp. Path. Pharm. *90*, 168 (1921).
[3] M. M. Ellis, Biochem. J. *22*, 941 (1928).

Cyanase, a new Enzyme Catalysing the Hydrolysis of Cyanate

It was recently found that some pharmacological properties of cyanate, e. g. the diuretic action in rats[1], was lost on incubation of cyanate with serum and organ extracts[2]. This was partly due to binding of cyanate by certain proteins[3], but the possibility remained that an enzymic destruction might have taken place as well. A further indication for the probable existence of a mechanism destroying cyanate in liver was obtained in recent experiments by Dirnhuber and Schütz[4], when small but significant amounts of cyanic acid were liberated and distilled from brain and other tissues, but no trace was recovered from either fresh liver tissue or after it was incubated under physiological conditions. An investigation was therefore undertaken to see whether an enzyme could be found in tissues which was capable of destroying cyanate.

An enzyme was found in liver, kidney and erythrocytes, capable of catalysing the hydrolysis of cyanic acid into ammonia and carbon dioxide, thus:

$$HCNO + H_2O = NH_3 + CO_2$$

Aqueous extracts were made of organs from freshly killed rats or guinea pigs by grinding the organs with moistened sand and extracting the material with water. 0·4 *M*-phosphate buffer solution (p_H 6·3) was added to the centrifuged extract (1:5, v./v.); 0·2–0·3 ml of this mixture was placed into one side arm of a Warburg vessel. 0·2 ml of a freshly made 0·1 *M* aqueous solution of sodium cyanate was placed in the other side arm. Pure sodium cyanate was made from urea according to Bader, Dupré, and Schütz[5]. 2·8–3·0 ml 0·4 *M*-phosphate buffer (p_H 6·3) were placed in the main compartment. It can be seen in Fig. 1 that both liver and kidney extracts were active in accelerating the hydrolysis of cyanate at p_H 6·3. Serum, or similarly made extracts of brain or muscle showed no activity at this p_H. No indication was yet found for the extracts having any catalytic action in the opposite direction.

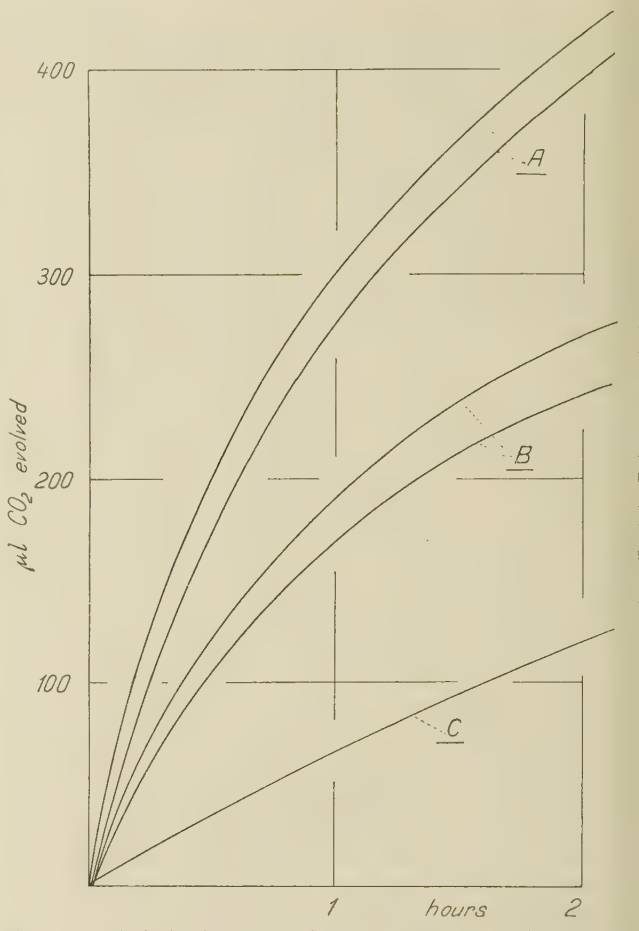


Fig. 1. – Hydrolysis of 1.3 mg sodium cyanate at p_H 6·3 (phosphate buffer, 0·4 *M*), in the presence of liver extract (*A*), and kidney extract (*B*). C = spontaneous hydrolysis.

The p_H optimum of the enzyme obtained from liver was found to lie in the region of 6·2–6·3. At p_H 5·5 the enzyme was inactive and at 6·8 its activity was reduced to less than 40% of that shown at 6·3. The enzyme obtained from liver and kidney was clearly thermolabile. Liver extract incubated for 15 min. at 65° was inactive.

The properties of this enzyme are being further investigated. We propose for this new enzyme the name of "cyanase".

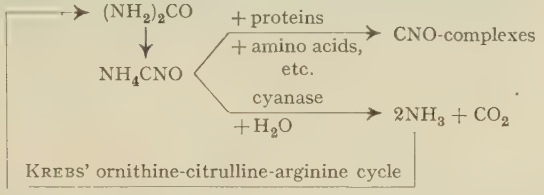
An alternative way to show the activity of the enzyme, was by determining the decrease of cyanate present in the solution, on incubation of the latter with the enzyme. Using the recently developed manometric technique for the determination of cyanate[1], 3 *M*-acetate buffer (p_H 5) is added from one side bulb of a Warburg vessel to the enzyme substrate mixture contained in the main compartment. By this addition any carbonate and bicarbonate present is decomposed, with the consequent evolution of CO_2. When working at room temperature equilibrium is attained again within 10 to 12 min. During this time only negligible amounts of cyanate are destroyed. When, after equilibration, 10% H_2SO_4 is added from the other side bulb, the further evolution of CO_2 then occurring is due to the hydrolysis of cyanate at this low p_H. From the evolved CO_2 the amounts of cyanate can be calculated, since carbonate and bicarbonate were decomposed before.

[1] F. Schütz, J. Physiol. *105*, 17, P (1946). – K. M. Birch and F. Schütz, Brit. J. Pharmacol. *1*, 186 (1946).
[2] M. Millington and F. Schütz, in preparation.
[3] S. B. Holtham and F. Schütz, Biochim. Biophys. Acta (1948), in the press.
[4] P. Dirnhuber and F. Schütz, Biochem. J. *41*, liv (1947); Biochim. Biophys. Acta, in the press, (1948*a*); Biochim. Biophys. Acta, in the press, (1948*b*).
[5] R. Bader, D. J. Dupré, and F. Schütz, in the press.

[1] P. Dirnhuber and F. Schütz, Biochem. J. *42*, 628 (1948).

The above described results have been confirmed by means of this procedure. Moreover, this procedure made it possible to investigate whether the enzyme was still active at neutral or alkaline p_H. The enzyme was still found active at p_H 7·4, though its activity was less than 30% of that shown at p_H 6·3. The physiological role of this enzyme probably consists in catalysing the hydrolysis of cyanate. Particular interest seems to lie in the fact that the substrate of cyanase is the simplest organic nitrogenous compound whose hydrolysis is catalysed by a thermolabile enzyme. Cyanase may, therefore, be helpful in the study of the mechanism underlying processes of hydrolysis.

There may be limitations to its activity *in vivo*. Tissue slices at p_H 7·4 still catalysed the hydrolysis of cyanate, but they were much less active than extracts at the optimal p_H (6·3). Since strong indications have recently been found for the formation of small amounts of cyanate from urea to occur in certain mammalian tissues by isomeric transformation (reverse Wöhler reaction)[1,2], it would seem conceivable that a small proportion of the urea present in the body would start the following cycle.



Cyanate, isomerized from urea, could either react with proteins[1], with several tetrapyrrolic compounds[3], or in a number of other possible ways. Surplus of cyanate may then be hydrolysed by cyanase, thus providing small amounts of ammonia and CO_2. Some of the ammonia thus formed would again be incorporated into urea by the ornithine-citrulline-arginine cycle of Krebs.

S. B. Holtham and F. Schütz

Pharmacology Department, The Medical School, University of Birmingham, June 21, 1948.

Résumé

Une nouvelle enzyme a été découverte dans le foie, le rein et les érythrocytes. Cette enzyme catalyse l'hydrolyse du cyanate en NH_3 et CO_2. Le substrat de cette enzyme est le plus simple des composés azotés organiques connus aujourd'hui qui soit hydrolysé par une enzyme thermolabile.

[1] B. Holtham and F. Schütz, Biochim. Biophys. Acta (1948), in the press.

[2] P. Dirnhuber and F. Schütz, Biochem. J. *41*, liv (1947); Biochim. Biophys. Acta, in the press (1948*a*); Biochim. Biophys. Acta, in the press, (1948*b*).

[3] R. Bader, P. Dirnhuber, and F. Schütz, in preparation.

Über den Einfluß des B_1-Vitamins auf den Zuckerumsatz beim Alloxandiabetes

Die Frage, ob beim Diabetes mellitus eine spezifische Störung des Zuckerhaushaltes oder ob darüber hinaus eine allgemeine stoffwechselphysiologische Schädigung vorliegt, wurde mehrfach untersucht. Man bediente sich dabei neben der Verfolgung des Kohlehydratumsatzes der Bestimmung des Grundumsatzes oder der Ermittlung des Gaswechsels nach Zuckerzufuhr bzw. nach Muskelarbeit. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich, erlauben aber trotzdem die Schlußfolgerung, daß die leichteren und mittelschweren Formen des menschlichen Diabetes keine wesentliche Abweichung des Ruheumsatzes aufweisen, obwohl die Zahlenwerte nicht selten eine Neigung gegen die obere Grenze der Norm haben. Bei schweren Diabetesfällen können dagegen recht hohe Grundumsatzwerte angetroffen werden. Die dabei ebenfalls beobachteten Grundumsatzerniedrigungen lassen sich meist auf die damals übliche starke Unterernährung der Diabetiker zurückführen.

Tabelle I

Verhalten des R. Q. und des Grundumsatzes von weißen Ratten vor und nach Behandlung mit Alloxan. Vor Beginn des Versuches fasteten die Tiere 18—24 Stunden

			Grundumsatz pro 24 Std. und 1 m² Oberfl. in Kalorien
Ratte Nr. 39			
Vor	Alloxan-behandlung	0,74	1075
8 Tage nach		0,72	—
12 „ „		0,69	1182
22 „ „		0,72	1013
Ratte Nr. 41			
Vor	Alloxan-behandlung	0,77	1021
6 Tage nach		0,75	933
12 „ „		0,68	1066
21 „ „		0,69	1144

Der respiratorische Quotient (R. Q.) wurde meist erniedrigt gefunden. Er lag in schweren Diabetesfällen zwischen etwa 0,69 und 0,73 gegenüber ca. 0,8—0,85 beim Gesunden. Muskelarbeit, welche normalerweise den R. Q. schnell auf den Wert von etwa 1,0 oder darüber bringt, kann den R. Q. des Diabetikers unverändert lassen oder sogar etwas herabsetzen, und zwar trotz des begleitenden Mehrverbrauches an Zucker.

Beim experimentellen Diabetes nach Pankreasentfernung wurden starke Erhöhungen des Gaswechsels gefunden, der R. Q. war sowohl im nüchternen Zustand wie nach Zuckerzufuhr erniedrigt. Dies sind die wichtigeren Ergebnisse der älteren Forschung[1].

Die nun bestehende Möglichkeit der Erzeugung des Diabetes mellitus ohne Pankreasentfernung, sondern durch chemische Schädigung der insulinproduzierenden Betazellen mittels Alloxan veranlaßte uns, die Fragen des Gaswechsels beim experimentell gestörten Zuckerstoffwechsel einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Wir benutzten dazu weiße Ratten, welche durch zwei bzw. mehrmalige subkutane Injektionen von je 15 mg Alloxan pro 100 g Körpergewicht schwer diabetisch wurden. Nach entsprechender Angewöhnung der Tiere an die Versuchsbedingungen wurde deren Gaswechsel in Ruhe und nach Zuckerzufuhr bestimmt.

a) Mit wenigen Ausnahmen blieb der Grundumsatz trotz der Zuckerverluste und der begleitenden allgemeinen Schädigungen auf normaler Höhe. Der R. Q. lag meist unterhalb des Durchschnittswertes von ca. 0,75—0,76, in mehreren Fällen wurden sogar Werte von 0,68 und 0,69 angetroffen.

[1] S. Thannhauser, Lehrbuch des Stoffwechsels (München 1929). – L. Krehl, Pathologische Physiologie (Leipzig 1930). – C. Oppenheimer, Hb. Biochemie *8*, 384 (1925).

b) Wir verfolgten ferner den Grundumsatz und den R. Q. während der ersten Stunden nach Zufuhr von Rohrzucker. Einige dieser Ergebnisse sind in der Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Verhalten des Gaswechsels und des R. Q. alloxandiabetischer Ratten nach peroraler Zufuhr von 1 g Rohrzucker pro 100 g Körpergewicht. Beginn des Versuches eine halbe Stunde nach Zuckereingabe. Dauer desselben 4 Stunden. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18—24 Stunden.

		R. Q.	Grundumsatz pro 24 Std. und 1 m² Oberfl. in Kalorien
Ratte Nr. 52			
5 Tage nach	Alloxan-behandlung	0,65	1215
15 ,, ,,		0,73	1085
18 ,, ,,		0,80	1217
23 ,, ,,		1,02	934
27 ,, ,,		0,78	919
Ratte Nr. 40			
Vor	Alloxan-behandl.	0,90	—
21 Tage nach		0,77	1014

Nur schwerdiabetische Ratten reagieren auf die Zuckerzufuhr in abweichender Art. Alloxanresistente Tiere sowie solche mit geringer Glukosurie beantworten die Zuckerzufuhr mit einer fast normalen Veränderung des R. Q.

c) Bei der ausschlaggebenden Bedeutung der B-Vitaminreihe für die Ausnutzung des Zuckers lag es nahe, den alloxandiabetischen Tieren zugleich mit dem Zucker auch Vitamine der B-Reihe in Form von wirksamen B-Quellen oder als synthetische Vitaminpräparate zu verfüttern. Wir berichten an dieser Stelle über Versuche mit Aneurin. Tabelle III bringt eine Übersicht einiger derartiger Versuche, wo am gleichen alloxandiabetischen Tier sowohl Rohrzucker für sich allein wie Rohrzucker und Aneurin eingegeben wurde. Man erkennt, daß dank der Mitwirkung des Aneurins der R. Q. nach Zuckerzufuhr wieder normalisiert wird.

Tabelle III

R. Q. von diabetischen Ratten nach Zufuhr von Rohrzucker allein (1 g pro 100 g Körpergewicht) und nach Eingabe von Rohrzucker und gleichzeitiger subkutaner Injektion von 1 mg Aneurin pro 100 g Körpergewicht. Vor der Zuckereingabe fasteten die Tiere 18—24 Stunden.

Nr. des Tieres	Eingabe von	R. Q.	Kalorien pro 24 Std. und 1 m² Körperoberfläche	Zuckerausscheid. im Harn pro Tag in g
66	Nur Rohrzucker	0,70	1180	6,50
66	,, ,,	0,77	1286	6,18
66	Rohrzucker + Aneurin	0,89	1219	6,50
66	,, + ,,	0,96	1046	4,43
66	,, + ,,	1,06	979	5,72
66	,, + ,,	1,04	1117	6,88
66	,, + ,,	0,99	1229	4,33
67	Nur Rohrzucker	0,65	1060	8,92
67	,, ,,	0,78	—	3,54
67	Rohrzucker + Aneurin	0,90	—	5,09
67	,, + ,,	0,85	1255	5,12
67	,, + ,,	0,99	1001	7,44
67	,, + ,,	1,02	1104	4,88
67	,, + ,,	0,98	1186	3,68
67	,, + ,,	0,96	1296	2,40

Das Ergebnis dieser Versuche steht im Einklang mit unseren Kenntnissen über die Aufgaben der B-Vitamingruppe im Zuckerstoffwechsel und mit den älteren Erfahrungen des einen von uns über den günstigen Einfluß der B-Vitamine bei der thyreotoxisch bedingten Störung des Zuckerhaushaltes, wo dank der reichlichen Zufuhr von B-Vitaminen der Schwund des Leber- und Muskelglykogens verhütet werden konnte[1]. Einen weiteren Zusammenhang erblicken wir in den neuerdings von Markees und Meyer[2] mitgeteilten Beobachtungen über die erfolgreiche Bekämpfung der Brenztraubensäure-Azidose mittels phosphorylierten Aneurins (Cocarboxylase).

Zu bemerken ist ferner, daß auch andere Vitamine auf den Verlauf des Alloxandiabetes günstig wirken können. So hatten wir bei der Beseitigung bzw. Abschwächung der Azidose gute Erfolge mit der Beigabe von A- und D-Vitamin in Form kleiner Mengen von Lebertran.

Z. Brada und I. Abelin

Medizinisch-chemisches Institut der Universität Bern, den 8. Juni 1948.

Summary

(1) Alloxan-diabetic rats with a considerable glucosuria do not show the typical rise of the respiratory quotient (R. Q.) after ingestion of sugar-cane.

(2) The injection of aneurin however raises the R. Q. of alloxan-diabetic rats fed on sugar-cane almost to normal values.

[1] I. Abelin, Klin. Wschr. *8*, 1009 (1929); Biochem. Z. *228*, 189 (1930).

[2] S. Markees und F. W. Meyer, Exper. *4*, 195 (1948).

Die Wirkung von synthetischen Antihistaminkörpern auf die Senfölchemosis am Kaninchenauge

Vor kurzem haben Halpern und Cruchaud[1] berichtet, daß es gelingt, mit dem Antihistaminikum 3277 R.P., das nach intravenöser Injektion großer Adrenalindosen oder nach Chlorpikrin auftretende Lungenödem beim Kaninchen zu verhindern. Von R. Mayer[2] wurde beobachtet, daß Antihistaminika (Pyribenzamin, Antistin) die durch Hyaluronidase verstärkte Ausbreitung intrakutan injizierter Tusche aufheben und die durch Hyaluronidase gesteigerte allergische Entzündung, die nach Sensibilisierung mit Paraphenylendiamin auftritt, weitgehend hemmen. Swyer[3] nimmt an, daß die von Guerra[4] mitgeteilte Wirkung von Na-Salizylat auf hyperergische entzündliche Reaktionen nicht auf einer Beeinflussung der Hyaluronidase, sondern auf einer Hemmung des dabei auftretenden Histamins beruht.

Nach Necheles und Mitarbeitern[5] soll es gelingen, mit Rutin den anaphylaktischen Schock am Meerschweinchen zu unterdrücken.

[1] B. N. Halpern und N. S. Cruchaud, Exper. *4*, 35 (1948); C. R. Soc. Biol. *141*, 1038 (1947).

[2] R. Mayer und J. Kull, Proc. Soc. Biol. a. Exp. Med. *66*, 392 (1947).

[3] G. I. M. Swyer, Biochem. J. *42*, 28 (1948).

[4] F. Guerra, Science *103*, 686 (1946).

[5] R. J. Raiman, E. R. Later und H. Necheles, Science *106*, 368 (1947).

Die Beeinflussung entzündlicher bzw. anaphylaktischer Reaktionen durch Antihistaminkörper wurde jetzt auch bei der Senfölchemosis am Kaninchenauge untersucht.

Methodik. Den Versuchstieren wurde in den Konjuktivalsack des linken Auges jeweils ein Tropfen einer 10%-Senföllösung eingeträufelt und anschließend leicht verrieben. Nach 15–30 Minuten entwickeln sich danach heftige Rötung und zunehmende Chemosis der Konjunktiva, deren Intensität durchschnittlich noch bis 90 Minuten nach der Applikation ansteigt, um dann für die nächsten Stunden in etwa gleicher Stärke bestehenzubleiben. Die Rötung setzt etwas rascher ein als die Chemosis und klingt im allgemeinen auch früher wieder ab. Als Antihistaminkörper wurden Pyribenzamin, Antistin und Phénergan gegeben, und zwar Dosen von 1–10 mg/kg i.v. bzw. s.c. Außerdem wurden Versuche mit Rutin, gelöst in Propylenglykol, in Dosen von 0,025 bis 0,1 g/kg i.v. und s.c. durchgeführt.

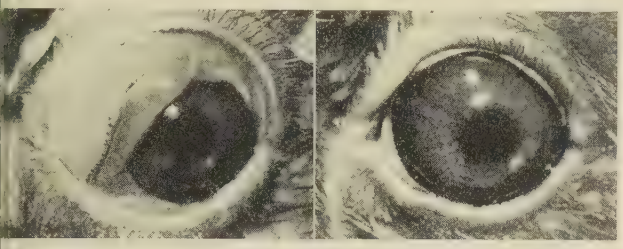


Abb. 1. Senfölchemosis am Kaninchenauge vor und nach Pyribenzamin (5 mg/kg i.v.).

Ergebnisse

Sowohl nach subkutaner als auch nach intravenöser Vorbehandlung mit Pyribenzamin in Dosen von 5 mg/kg setzt die ödematöse Schwellung der Konjunktiva um 30–90 Minuten verzögert ein und die sich dann langsam ausbildende Chemosis erreicht innerhalb der nächsten 2 Stunden nicht einen gleich schweren Grad wie beim unbehandelten Tier (Abb. 1). Nach 6 Stunden ist die ödematöse Schwellung der Konjunktiva zwar deutlich, jedoch weniger ausgesprochen als am nichtbehandelten Tier. Die konjunktivale Gefäßinjektion wird auch durch hohe Pyribenzamindosen nur unbedeutend beeinflußt.

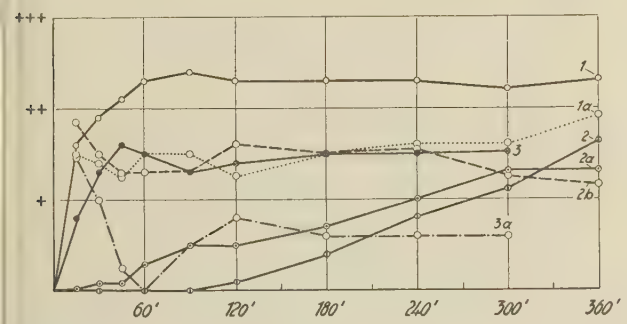


Abb. 2. Verlauf von Chemosis und Gefäßinjektion nach Senföl bei verschiedener Behandlung. Ordinate: verschiedene Grade von Chemosis bzw. Gefäßinjektion, Abszisse: Zeit.

1	Senfölchemosis am unbehandelten Tier.
1a	Gefäßinjektion am unbehandelten Tier.
2 und *2a*	Chemosis nach Vorbehandlung mit Pyribenzamin intravenös bzw. subkutan.
2b	Gefäßinjektion nach Vorbehandlung mit Pyribenzamin intravenös und subkutan.
3	Chemosis nach Vorbehandlung mit Rutin intravenös.
3a	Gefäßinjektion nach Vorbehandlung mit Rutin intravenös und subkutan.

In Abb. 2 ist der Verlauf von Chemosis und Rötung, charakterisiert durch verschieden schwere Stadien, kurvenmäßig dargestellt, wobei die Kurven die Mittelwerte des Reaktionsgrades der einzelnen Tiere zu bestimmten Zeitpunkten angeben. Von den mit 5 mg Pyribenzamin s.c. oder i.v. behandelten 17 Tieren zeigte nur eines unter der Pyribenzaminbehandlung keine abgeschwächte Reaktion auf Senföl. Mit niedrigeren Pyribenzamindosen ließ sich eine geringere Verminderung der Chemosis erzielen.

Mit anderen Antihistaminkörpern (Antistin und Phénergan [3277 R.P.]) war eine weniger deutliche Wirkung als nach Pyribenzamin nachzuweisen. Nach Antistin war aber nach 5 und 10 mg/kg s.c. auch eine Abschwächung und verzögerte Entwicklung der Chemosis zu beobachten. Dasselbe gilt für Phénergan in Gaben von 20 mg/kg s.c. Nach Vorbehandlung mit 50 und 100 mg/kg Rutin, in Propylenglykol, i.v., kommt es anfänglich auch zu starker konjunktivaler Rötung, die jedoch rasch abklingt, um dann nach 90 Minuten wieder langsam zuzunehmen. Die Wirkung dieser Rutindosen auf die Chemosis ist weniger deutlich als die von 5 mg Pyribenzamin und entspricht etwa der geringerer Pyribenzamindosen.

Die Senfölchemosis am Kaninchenauge kann durch eine ganze Reihe von Substanzen beeinflußt werden, vor allem durch Atophan, weniger stark auch durch andere «antiphlogistisch» wirkende Verbindungen wie Salizylate Antipyrin, Chinin sowie durch Morphin (Groll[1], Richer[2]). Daneben ist die günstige Wirkung von Lokalanaestheticis bekannt. Kürzlich hat weiterhin Payot[3] auf die Hemmung der Histaminchemosis durch gewisse Lokalanästhetika aufmerksam gemacht. Alle diese chemosishemmenden Substanzen besitzen eine analgesierende oder anästhesierende Wirkung. Auch die meisten Antihistaminkörper haben eine lokalanästhesierende Wirkung, die jedoch nicht parallel mit der Antihistaminwirkung geht (Halpern[4], eigene Untersuchungen). Daneben ist aber auch Adrenalin imstande, die Entwicklung einer Chemosis zu hemmen sowie vor allem Kalzium, dessen Wirkung auf die Permeabilität am bekanntesten sein dürfte. Die meisten der genannten Substanzen besitzen auch eine gewisse hemmende Wirkung auf den anaphylaktischen Schock.

Swyer[5] konnte wahrscheinlich machen, daß bei gewissen entzündlichen Reaktionen mit dem Auftreten von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen zu rechnen ist. Ebenso wie beim anaphylaktischen Schock wirken aber auch bei der Senfölchemosis eine Anzahl von Substanzen, die nicht zur Gruppe der Antihistaminika gehören, so daß die antagonistische Beeinflussung von freigesetztem Histamin zwar eine mögliche, aber keineswegs die ausschließliche Erklärung der Wirkung der Antihistaminika darstellt. Halpern[4] nimmt an, daß die Verhinderung des Lungenödems auf eine kapillarabdichtende Wirkung zurückzuführen ist. Für die Wirkung auf die Senfölchemosis steht zu diesem Erklärungsversuch in einem gewissen Gegensatz, daß Rutin, das besonders auf die Kapillarpermeabilität wirkt, eine wesentlich schlechtere Wirkung im Vergleich zu den untersuchten Antihistaminkörpern zeigte. Immerhin haben verschiedene Untersucher nachweisen können, daß eine erhöhte Kapillarpermeabilität durch Antihistaminika normalisiert werden kann.

F. Gross und R. Meier

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba AG., Basel, den 2. Juli 1948.

[1] H. Groll, Münch. med. Wschr. *68*, 869 (1921).
[2] G. Richer und P. Regendanz, Virch. Arch. *231*, 1 (1921).
[3] P. Payot, Ophthalmologica *112*, 25 (1946).
[4] B. N. Halpern und N. S. Cruchaud, Exper. *4*, 35 (1948); C. R. Soc. Biol. *141*, 1038 (1947).
[5] G. I. M. Swyer, Biochem. J. *42*, 28 (1948).

Summary

Intravenous or subcutaneous administration of pyribenzamine and other antihistaminics is able to decrease, and to delay the appearance of chemosis produced by mustard oils in the eye of the rabbit. Simultaneously occurring vascular reactions, on the other hand, are but slightly affected by antihistaminics. Intravenous or subcutaneous administration of rutin has no clear-cut effect on chemosis; it is however able to inhibit the vascular reaction.

Die Wirkung des Toluidinblaus und der Thrombokinase auf den Vorgang der Thrombininaktivierung

Es ist bekannt, daß das im Lauf der Gerinnung entstehende oder das zum Serum gegebene Thrombin in kurzer Zeit verschwindet. Nach Gerendás wird dieses Verschwinden von Thrombin durch zwei Vorgänge bewirkt: 1. durch eine rasch verlaufende Adsorption und 2. durch einen progressiv verlaufenden Inaktivierungsvorgang von monomolekularem Reaktionstyp[1]. Gerendás und Mitarbeiter wiesen auch nach, daß Heparin die Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung steigert[2]. Dies konnte von Horn und Borsodi bestätigt werden.

Aus den Untersuchungen von Holmgren und Wilander geht hervor, daß Toluidinblau die Ehrlichschen Mastzellen (Heparinozyten) metachromatisch violett färbt. Nach Jorpes ist diese Farbreaktion für Heparin charakteristisch. Auch aus anderen Befunden ist zu schließen, daß sich Heparin mit Toluidinblau verbindet. Howell folgerte später, daß auch Thrombokinase das Heparin zu binden vermag[3]. Gegenüber abweichenden Ansichten gibt es neuerdings recht überzeugende Beweise dafür, daß die Thrombokinase das Heparin in bestimmten Mengen bindet und dessen Wirkung aufhebt (Chargaff, Ziff und Cohen[4], Horn und Borsodi[5].

Im Anschluß an diese Beobachtungen untersuchten wir, in welcher Weise sich die heparinbindende Wirkung des Toluidinblaus und der Gewebskinase beim Vorgang der Thrombininaktivierung geltend macht.

Das Prinzip der Versuche war kurz folgendes: Wir versetzten das Serum mit einer Thrombinlösung von bekannter Aktivität. Dann nahmen wir nach 1, 3, 5, 7 und 10 Minuten von dem Gemisch Proben und beobachteten deren gerinnungserzeugende Wirkung auf Oxalatplasma (Methodische Einzelheiten siehe bei Gerendás[6]). Die erhaltenen Resultate sind graphisch in Abb. 1 und 2 dargestellt. Dann untersuchten wir den Inaktivierungsvorgang in Gegenwart von Toluidinblau bzw. von Kinase (Abb. 1), und ferner bei Anwesenheit von Heparin, Heparin+Toluidinblau und Heparin+Kinase (Abb. 2). Das verwendete Heparin stammte von der Fabrik Vitrum (Stockholm), das Thrombin wurde von der Harvard University hergestellt. Die Kinase gewannen wir selber aus menschlichem Hirn. Die Zusammensetzung der Gemische war folgende:

[1] M. Gerendás, Nature *157*, 837 (1946); Hung. acta physiol. *1*, 97 (1947).

[2] M. Gerendas, M. Udvardy, A. L. Palos und J. Csefko, Acta physiol. Scand., im Druck.

[3] H. Howell, Physiol. Rev. *15*, 435 (1935).

[4] E. Chargaff, M. Ziff und M. Cohen, J. Biol. Chem. *136*, 257 (1940).

[5] Z. Horn und L. Borsodi, Schweiz. med. Wschr., im Druck.

[6] M. Gerendás, Hung. acta physiol. *1*, 97 (1947).

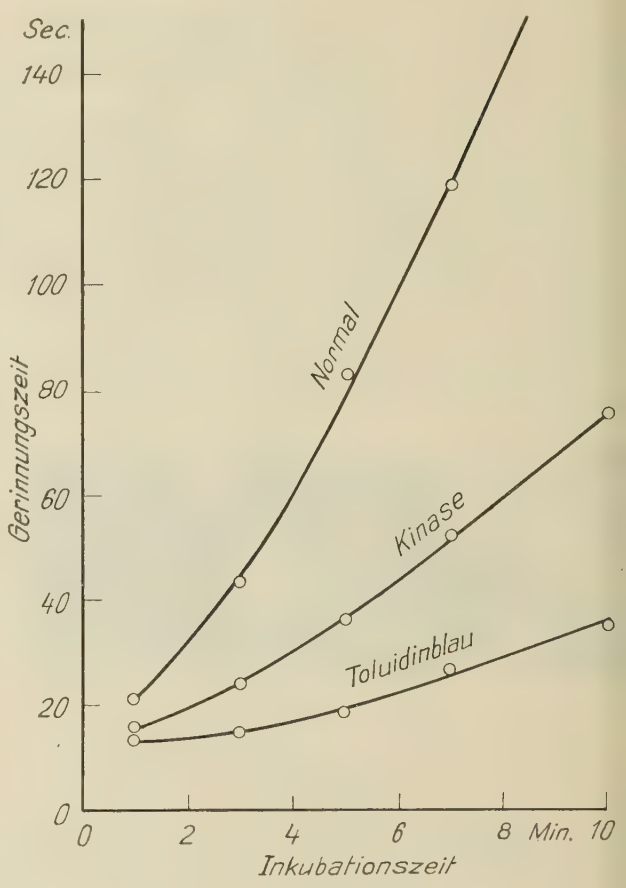


Abb. 1.

Normal
0,2 cm³ Serum
0,3 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Kinase
0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,2 cm³ 10% Kinasesuspension
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin+Kinase
0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 2 γ/cm³ Heparinlösung
0,2 cm³ 10% Hirnkinasesuspension
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Toluidinblau
0,2 cm³ Serum
0,2 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 1,0% Toluidinblaulösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin
0,2 cm³ Serum
0,2 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 2 γ/cm³ Heparinlösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Heparin+Toluidinblau
0,2 cm³ Serum
0,1 cm³ 0,9% NaCl-Lösung
0,1 cm³ 2γ/cm³ Heparinlösung
0,1 cm³ 1,0% Toluidinblaulösung
0,4 cm³ 0,5 mg/cm³ Thrombinlösung

Den gewonnenen Kurven kann entnommen werden, daß das dem Serum zugesetzte Toluidinblau (bzw. zu-

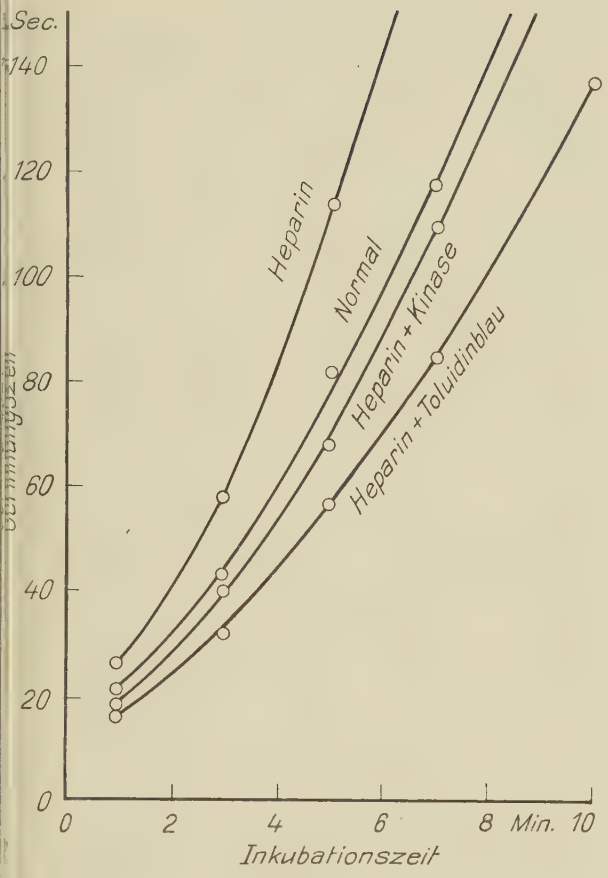


Abb. 2.

gefügte Kinase) die Geschwindigkeit der Thrombininaktivierung verringert. Ferner ist zu erkennen, daß diese Substanzen die inaktivierungssteigernde Wirkung des dem Serum beigemischten Heparins hemmen.

Z. Horn, M. Gerendás und L. Borsodi

Koltói-Anna-Krankenhaus, Budapest, und Ungarisches biologisches Forschungsinstitut Tihany, den 8. Mai 1948.

Summary

The disappearance of thrombin—formed in the blood, or added to serum–follows a manomolecular reaction-type. Heparin increases the reaction-velocity of this thrombin-inactivating process.

Our investigation established that toluidine blue or kinase, which, according to the literature, bind heparin, strongly reduce the speed of thrombin-inactivation too. Therefore the heparin-binding capacity of these substances is also manifested in the decrease of thrombin-inactivation.

Zur Blutdruckwirkung von Aludrin und Adrenalin

Aludrin (N-Isopropyl-nor-Adrenalin; Synonyma: Aleudrin und Aleudrine in Europa, Isuprel in Amerika, Neo-Epinine in England) unterscheidet sich von Adrenalin dadurch, daß ein Isopropylrest statt des Methylradikals an der Aminogruppe eingeführt ist. Diese chemische Änderung des Adrenalinmoleküls ändert die pharmakologische Wirkung: Aludrin ist dem Adrenalin an bronchiolytischer Wirksamkeit überlegen, was seine Anwendung zur Behandlung des Asthma bronchiale bedingt[1,2]. Auf den Blutdruck aber wirkt Aludrin senkend, und zwar durch periphere Gefäßerweiterung[1,3]. Fromherz hat darauf aufmerksam gemacht, daß die blutdrucksenkende Wirkung des Aludrins an der Katze durch Vorbehandlung mit Pilokarpin, Azetylcholin oder Prostigmin in eine blutdrucksteigernde übergeht[4]. Diese «Umkehr» der Aludrinblutdruckwirkung kann durch Atropin, aber nicht durch Ergotoxin aufgehoben werden, so daß dann wiederum die ursprüngliche Blutdrucksenkung auf Aludrin erfolgt. Aus der Auslösung der Wirkungsumkehr durch parasympathisch erregende Substanzen und der Aufhebung durch das parasympathisch lähmende Atropin glaubt Fromherz die blutdrucksteigernde Wirkung des Aludrins als «cholinergische Wirkung» ansprechen zu können, wenn auch im strengen ursprünglichen Wortgebrauch die Bezeichnung «cholinergisch» nur auf Nervfasern und -impulse unter Bezug auf die humorale Wirkungsübertragung anwendbar ist[5].

Die Aufhebung der Aludrinumkehr ist aber einfacher so vorstellbar, daß Atropin die Wirkung parasympathisch erregender Substanzen ausschaltet; damit fällt die Voraussetzung für die Aludrinumkehr aus. Aludrin läßt sich dann als amphotroper Körper auffassen, der in der Regel blutdrucksenkend, unter bestimmten Bedingungen aber blutdrucksteigernd wirkt.

Um diese Annahme zu prüfen, untersuchten wir den Einfluß von Pilokarpin bzw. Pilokarpin und Atropin vergleichend auf Aludrin und gewisse Wirkungen des amphotropen Adrenalins, und zwar auf den durch kleine Adrenalindosen ausgelösten Blutdruckabfall, der durch Atropin nicht beeinflußt wird[6], und die durch Ergotamin bedingte «Umkehrwirkung», die in einem durch Atropin nicht beeinflußbaren Blutdruckabfall besteht.

Folgende Ergebnisse wurden an der dekapitierten Katze erzielt:

1. Die blutdrucksenkende Wirkung kleiner Adrenalindosen (0,03—0,07 γ/kg) wurde durch Vorbehandlung mit Pilokarpin (0,5—1,0 mg/kg) in grundsätzlich gleicher Weise beeinflußt wie die blutdrucksenkende Wirkung des Aludrins (0,3—1,0 γ/kg); in Versuchen, in denen Pilokarpin die Aludrinblutdrucksenkung nur abschwächte, war die Adrenalinblutdrucksenkung ebenfalls nur abgeschwächt; in Versuchen, in denen nach Pilokarpinvorbehandlung auf Aludrin ein Blutdruckanstieg nach einer initialen Senkung an Stelle des gewöhnlichen Blutdruckabfalls erfolgte, wurde die blutdrucksenkende Wirkung von Adrenalin aufgehoben. Nach Verabreichung von Atropin (0,5—1,0 mg/kg) bewirkten die ursprünglich blutdrucksenkenden Adrenalin- und Aludrindosen wieder einen Blutdruckabfall.

2. Die Adrenalinumkehr nach Ergotamin (0,5—1,0 mg/kg) wurde durch Pilokarpin (0,5—1,0 mg/kg) so verändert, daß an Stelle des reinen Blutdruckabfalls eine geringe initiale Senkung mit nachfolgender Blutdrucksteigerung auftrat. Nach Verabreichung von Atropin bewirkte Adrenalin wieder einen reinen Blutdruckabfall.

Diese Versuche zeigen, daß die blutdrucksenkende Wirkung von Adrenalin wie von Aludrin unter geeigneten Versuchsbedingungen durch Pilokarpin aufgehoben bzw. in eine blutdrucksteigernde umgewandelt wird, und daß

[1] H. Konzett, Klin. Wschr. *19*, 1303 (1940).

[2] H. Konzett, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *197*, 27 (1940). – F. Wyss und W. Wilbrandt, Helv. med. acta *12*, 819 (1945).

[3] H. Konzett, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *197*, 41 (1940).

[4] K. Fromherz, Exper. *2*, 4 (1946); Festschr. f. E. Chr. Barell (Basel 1946), S. 327.

[5] H. H. Dale, J. Physiol. *83*, P 44 (1936).

[6] O. Schaumann, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *160*, 127 (1931).

nach Atropin die depressorische Wirkung beider Körper wieder in Erscheinung tritt. Es handelt sich deshalb bei der Umkehr der Aludrinblutdrucksenkung durch Pilokarpin (und andere parasympathisch erregende Substanzen) wohl nicht um einen spezifischen Effekt des Pilokarpins (und anderer parasympathisch erregender Substanzen) auf die Aludrinblutdrucksenkung; vielmehr zeigt sich hier nur an einem Sonderfall, daß parasympathisch erregende Substanzen die Reaktionsweise sympathomimetischer Körper verändern können[1]. Ob dabei parasympathische Nervenstrukturen beteiligt sind, läßt sich zurzeit wenigstens nicht beweisen.

H. Konzett

Pharmakologisches Institut der Universität Innsbruck, den 19. Mai 1948.

Summary

The depressor action of small doses of adrenaline on the blood pressure (B.P.) of the decapitated cat may be abolished by pretreatment with pilocarpine; atropine restores the original depressor action. The fall in B.P. due to adrenaline after ergotamine once more becomes an increase when pilocarpine has been given earlier. After atropine a fall in B.P. again occurs. This effect of pilocarpine and atropine on a depressor response has already been described in the case of Aludrine (N-isopropyl-noradrenaline) by Fromherz.

[1] R. J. S. McDowall, J. Physiol. *106*, 1 (1947).

Lymphocytopenic Reaction after Glucose Administration in Thymectomized Rats

Administration of glucose causes a decrease of lymphocytes in the blood.

Wisemann and Akeroyd[1] first showed that carbohydrate-rich diets cause an involution of lymphatic tissue and a lymphocytopenic reaction in the blood. Freeman and Elmadjian[2] showed that glucose administered *per os* causes lymphocytopenia and that this reaction is absent in adrenalectomized animals (Elmadjian, Freeman and Pincus[3]). It was supposed that 11-oxygencorticosterone, which also has a lymphocytopenic action (Dougherty and White)[4], is produced by the adrenal cortex and causes this result.

It is well known that after adrenalectomy a hypertrophy of the thymus occurs, while, after injection of certain adrenal cortical steroids the thymus, on the contrary, atrophies. It seemed therefore possible that the lymphocytopenic reaction might be connected with the activity of the thymus. The thymus cannot be looked on simply as a lymphatic organ. Too many facts are known that seem to indicate a specific internal secretory function of this organ. It is still not believed by many that thymocytes are lymphocytes. An animal after thymectomy is therefore *not* simply an animal deprived of a part of its lymphatic tissue.

We therefore studied whether, after thymectomy, there is still a lymphocytopenic reaction after glucose administration.

Our method was the same as that of Elmadjian, Freeman, and Pincus (1946)[3]. Rats of 200 g body weight from the Institute's stock were used. Blood was taken from the tail of the animals after warming in water (46°C) for 1—1½ min. The animals were not tied and not narcotized. They showed little or no excitement. Leucocytes were counted according to Bürker with 25 mm³ of blood. The cells in 4 mm³ of the chamber were counted. For differentiation of lymphocytes 600 white blood corpuscles were counted. Blood sugar was estimated by the Hagedorn and Jensen method, with the modification of Csik and Juhász[1].

Rats were thymectomized when 15–21 days old. This was performed over 6 generations[2]. For these experiments, animals of the 2nd and 4th thymectomized generations were used. There were no differences between these generations.

Lymphocyte counts without glucose, to control how constant these values are, were made in *Series I* on 7 thymectomized ♀ rats of the 4th thymectomized generation, 38—48 days old, with 80—102 g body weight, and in *Series II* on 8 normal ♀ rats of equal age and weight (90—103 g).

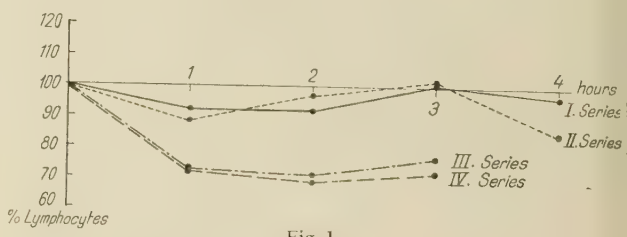


Fig. 1.

These control experiments (Fig. 1) show that only very slight differences (between 100—90%) in the lymphocyte-count occur during a 3-hour period, without glucose administration.

In the next series, the animals were fasted for 24 hours, then blood was taken and immediately thereafter 1 cm³ — in big animals 2 cm³ — of 50% glucose was given by stomach tube.

Series III: 7 thymectomized ♂ of the 4th thymectomized generation, 53—65 days old, with 132—184 g body weight, were given 1 cm³ 50% glucose and

Series IV: 9 normal ♂ 53—65 days old, with 86—161 g body weight, also received 1 cm³ 50% glucose.

As Fig. 1 shows, in both groups the lymphocyte count decreased to about 70% of its original value in 1—3 hours.

Series V: 6 thymectomized ♀ of the 2nd thymectomized generation, 10—11 months old, with 190—220 g body weight, were given 2 cm³ 50% glucose, and

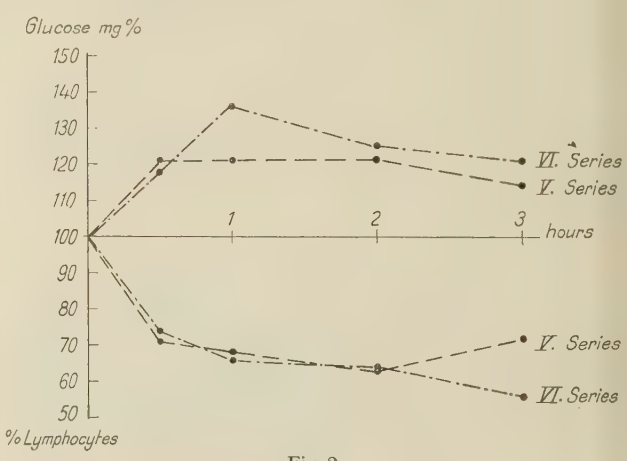


Fig. 2.

[1] B. K. Wiseman and J. H. Akeroyd, Arch. Path. *25*, 752 (1938).

[2] H. Freeman and F. Elmadjian, J. Clin. Endocrinology *6*, 668 (1946).

[3] F. Elmadjian, H. Freeman, and G. Pincus, Endocrinology *37*, 47 (1945); *39*, 293 (1946).

[4] T. F. Dougherty and A. White, Endocrinology *35*, 1 (1944).

[1] L. Csik and A. Juhász, Biochem. *Z. 185*, 420 (1927).

[2] Details will be published later from this Institute.

Series VI: 8 normal ♀ of equal age and 190–235 g body weight were also given 2 cm³ 50% glucose. Blood sugar was also estimated.

Fig. 2 shows the mean values. Blood sugar increased from the initial value (= 100) to 121 or 135% respectively and was still increased after 3 hours. Lymphocytes decrease to 70% of the initial value (= 100) after 30 minutes and to 64–56% after 2–3 hours. There is no difference between thymectomized and normal animals.

The lymphocytopenic reaction is of about the same magnitude as in the experiments of Elmadjian, Freeman, and Pincus (1946)[1]. There is no difference in the lymphocytopenic reaction between normal and thymectomized animals. Thus the thymus does not take any part in the decrease of the lymphocytes after glucose administration.

In rats of 38–48 days old, with 90–103 g body weight, the thymus is 150 mg and 0·220% of body weight; already in 240 days old rats with 200 g body weight the involution of the thymus is marked, its weight is about 140 mg (or less!) and only 0·05% of body weight. It was therefore possible that these age groups might show differences, which however was not the case. Further, the absence of the lymphocytopenic reaction after adrenalectomy, when the thymus is hypertrophic, cannot be related to a function of the thymus, since total absence of thymus does not influence this reaction.

A. Sass-Kortsák[2] and O. Vogt

Physiological Laboratory, University of Basle, June 1, 1948.

Zusammenfassung

Die Lymphocytopenie nach Glukoseinjektion wurde bei thymektomierten Ratten untersucht. Ein Unterschied gegenüber normalen Tieren wurde hierbei nicht gefunden.

[1] E. Elmadjian, H. Freeman, and G. Pincus, Endocrinology *37*, 47 (1945); *39*, 293 (1946).

[2] Stipendiat of the University, Pædiatric Clinic, Budapest.

Über die Temperaturabhängigkeit der Galvanonarkose bei Fröschen

Bei absteigender Durchströmung mit Gleichstrom werden Frösche in einen Zustand der Narkose («Galvanonarkose») versetzt[1]; bei längerer Dauer derselben (5–10 Minuten) gelingt es, am Zentralnervensystem solcher Tiere eine Abnahme des Ruhepotentials um etwa 50% und des Azetylcholingehalts um 20–60% (je nach der Durchströmungsdauer und der Stromdichte) nachzuweisen[2]. Dieselben Veränderungen sind im Zustand der Wärmenarkose zu beobachten[2]. Wenn der Verminderung des Azetylcholingehalts und des Ruhepotentials eine ursächliche Bedeutung für den Eintritt der Galvano- und Wärmenarkose zuzuschreiben ist, wie nach diesen Versuchsergebnissen angenommen wurde, so müßten die Schwellenstromdosis für den Eintritt der Galvanonarkose und die Erholungszeit nach der Galvanonarkose eine charakteristische Temperaturabhängigkeit zeigen. Zum Nachweis solcher Zusammenhänge wurden in den Monaten Oktober und November an *Ranae esculentae* von 40–60 g Körpergewicht die im folgenden mitgeteilten Versuche durchgeführt.

[1] F. Scheminzky, Pflügers Arch. *237*, 273 (1936); Vgl. auch Exper. *3*, 169 (1947).

[1] F. Hobbiger und G. Werner, Arch. int. Pharmacodyn., *76*, 229 (1948).

Methodik. Die Schwellenstromdosis wurde nach dem Verfahren von Scheminzky[1] bestimmt. Die jeweilige Versuchstemperatur wurde durch Einfüllen entsprechend vorgewärmten Leitungswassers in die Durchströmungswanne bis zu einer in allen Versuchen konstanten Wasserstandshöhe eingestellt. Die Stromdosis wird in $\delta = \mu A/mm^2$ angegeben. Die Dauer der Stromeinwirkung während einer Schwellenbestimmung betrug 30–45 Sekunden.

Ergebnisse. 1. Durch dieses Verfahren wird für die Temperaturabhängigkeit der Schwellenstromdosis folgendes Ergebnis gewonnen (Mittelwerte über 6 Versuche):

Versuchstemperatur	*Schwellenstromdosis in δ*
5° C	1,00 ± 0,05
10° C	1,26 ± 0,03
15° C	1,75 ± 0,10
20° C	2,07 ± 0,08
25° C	1,87 ± 0,04
30° C	1,45 ± 0,12

Durch graphische Darstellung dieser Werte in einem Koordinatensystem mit der Temperatur als Abszisse und der Schwellenstromdosis als Ordinate wird eine Kurve vom Typus der umgekehrten Kettenlinie erhalten, wie sie für die Temperaturabhängigkeit verschiedener biologischer Vorgänge bekannt ist[2]. Diese Funktion ist in bezug auf die der maximalen Schwellenstromdosis zugeordneten Temperatur von 20°C asymmetrisch.

2. Wird die Temperatur des Wasserbads konstant gehalten und das zeitliche Intervall zwischen zwei Durchströmungen verkürzt, so tritt von einem gewissen zeitlichen Abstand an ein Absinken der Schwellenstromdosis bei aufeinanderfolgenden Durchströmungen auf; dieses zeitliche Intervall ist von der Versuchstemperatur abhängig. Der Verlauf derartiger Versuche bei 15°C ist in Abb. 1 dargestellt. Offenbar genügt im Falle des Absinkens der Schwelle der Zeitabstand zwischen den aufeinanderfolgenden Durchströmungen nicht, um die Rück-

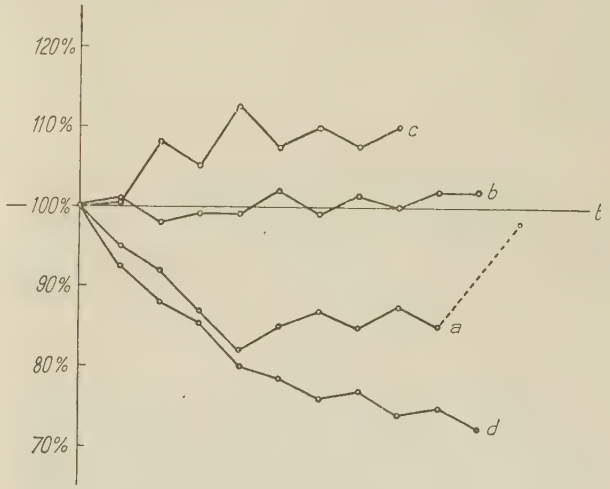


Abb. 1. Abhängigkeit der Schwellenstromdosis vom Zeitintervall zwischen den Durchströmungen. Versuchstemperatur 15° C. Ordinate: Änderung der Schwellenstromdosis in % des Ausgangswertes. Abszisse: Zeitintervall zwischen den Durchströmungen. *a* 2 Minuten, *b* 2 Min. 30 Sek., *c* 1 Min., *d* 1 Min. 30 Sek. und für ------- 10 Minuten. (Kurve *c* zeigt ein Ansteigen der Schwelle entsprechend der von Scheminzky (4) nachgewiesenen Erregbarkeitssteigerung unmittelbar nach Ende der Galvanonarkose.)

[1] F. Scheminzky u.a., Pflügers Arch. *243*, 1 (1940).

[2] E. Janisch, Pflügers Arch. *209*, 414 (1925).

bildung der durch die Galvanonarkose ausgelösten Veränderungen vollständig zu ermöglichen. Dadurch stellt das Zeitintervall, bei dem das Absinken der Schwelle gerade noch nicht eintritt, ein Maß für die Erholungszeit bzw. für die Geschwindigkeit der Restitutionsprozesse nach Galvanonarkose dar.

Im Mittel ergeben sich aus 40 Versuchen für die Zeitintervalle, durch die ein Absinken der Schwelle bei wiederholter Durchströmung eben verhindert wird, bei den verschiedenen Temperaturen die folgenden Werte:

Versuchstemperatur	*Erholungszeit in Minuten*
5° C	2,5
10° C	2,5
15° C	2,5
20° C	4,0
25° C	6,0
30° C	8,0
33° C	11,0

Die funktionelle Abhängigkeit der Erholungszeit (t) von der Versuchstemperatur (T in °K) ist aus Abb. 2 ersichtlich und folgt darnach in einem Temperaturbereich von 15–33° einer Beziehung der Form:

$$t = a + c\, e^{-1/T} \quad (a, c: \text{Konstante})$$

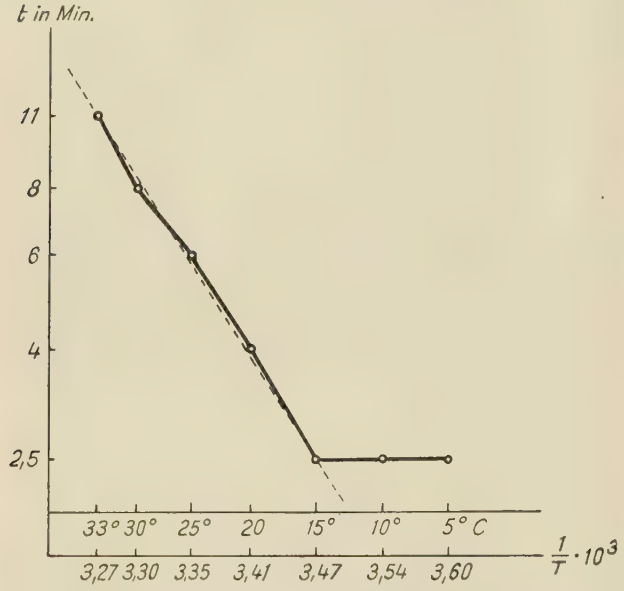


Abb. 2. Erholungszeit nach Galvanonarkose bei verschiedenen Temperaturen.
Ordinate: Zeitintervall zwischen den Durchströmungen in Minuten (t); (im logarithmischen Maßstab). Abszisse: Versuchstemperatur.
a untere Skala: $\frac{1}{T} \cdot 10^3$ in Grad Kelvin,
b obere Skala: in Grad Celsius.

Thermodynamische Funktionen dieser Gestalt sind für die Platzwechselenergien bekannt. Dementsprechend ist anzunehmen, daß in der Erholungszeit nach Galvanonarkose gestörte molekulare Ordnungszustände entgegen der mit steigender Temperatur nach obiger Funktion zunehmenden kinetischen Energie von Molekülen und Ionen wiederhergestellt werden.

Die Versuchsresultate erfüllen die angegebene Funktion nur im Temperaturbereich von 15–33°C. Zur Erklärung dieses Verhaltens können die Untersuchungen von O'Connor angeführt werden[1], die ergaben, daß ein Myristin-Palmitinsäure-Film am Aufbau der Zellmembranen von Kaltblütern beteiligt und für die Temperaturabhängigkeit ihres Verhaltens verantwortlich ist: ein solcher Film ist im angegebenen Temperaturbereich im beweglichen Zustand und besitzt bei 15 bzw. 33°C Umwandlungsintervalle in den starren bzw. gasförmigen Zustand[1].

Diese Beschränkung des Gültigkeitsbereiches der experimentell gefundenen Funktion auf das Existenzbereich des beweglichen Filmzustandes weist darauf hin, daß die für den Erholungsprozeß nach Galvanonarkose maßgeblichen Vorgänge an solchen Grenzflächen erfolgen.

G. Werner und F. Hobbiger

Pharmakologisches Institut und Physiologisches Institut der Universität Wien, den 9. Dezember 1947.

Summary

The relation of the threshold current dose to the temperature constitutes a function of the chain-line type (hyperbolic function).

From the dependence of the recovery time after galvanonarcosis upon the temperature it is concluded that by the passage of direct current molecular arrangements on surfaces are reversibly disturbed.

[1] J.M.O'Connor, Proc. Roy. Irish Acad. Sect. B *45*, 355 (1939); *47*, 251 (1942); *48*, 85, 93 (1942) (zitiert nach H. J. Trurnit, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe *4*, 347 (1945), siehe dort p. 394).

[1] N. K. Adam, The Physics and Chemistry of Surfaces (Oxford, 1946).

Zur klinischen Bedeutung des autoradiographischen Verfahrens bei der Verwendung von kurzlebigen künstlichen radioaktiven Isotopen (Autoorganographie, Autoangiographie)

Die Tatsache, daß die von radioaktiven Substanzen emittierten Strahlungen fähig sind, die photographische Schicht zu schwärzen, ist schon seit dem Jahre 1896 bekannt, zumal ja gerade mittels dieses photographischen Effektes die Radioaktivität durch Becquerel entdeckt wurde.

Seither sind manche Varianten des photographischen Verfahrens erfunden und verwendet worden, die sich oft als sehr wertvoll für die Erforschung vieler Probleme der Strahlenphysik und -technik erwiesen, aber auch für solche der biologisch-medizinischen Anwendung der Radioaktivität, und zwar sowohl der *natürlichen* wie der *künstlichen Radioaktivität*.

Bei der biologisch-medizinischen Verwendung von *künstlichen radioaktiven Isotopen* ist es insbesondere von großem Vorteil, daß der durch die emittierten Strahlungen verursachte photographische Effekt genaue und demonstrative *autoradiographische* Untersuchungen ermöglicht. Dieses Verfahren hat deshalb bereits eine sehr breite Ausdehnung gefunden, namentlich für Tierversuche mit radioaktiven Substanzen.

Bei *klinischer* Verwendung von künstlichen radioaktiven Isotopen kann das autoradiographische Verfahren ebenfalls verwendet werden, und zwar auch zum Zwecke von *Strahlenmessungen*, indem der Grad der Filmschwärzung in Röntgeneinheiten (r) umgesetzt werden kann, dies mittels Vergleich mit *geeichten* Filmschwärzungen, welche z. B. mit einem geeigneten Radiumstandard realisiert werden. Wir haben selbst dieses Meßverfahren bei der therapeutischen Anwendung von starken Radiozinkpräparaten eingeführt[1].

Neuerdings ist es uns ferner gelungen, einige radio-

[1] J. H. Müller, Exper. *1*, 199 (1945).

43jährige Patientin. Carcinoma mammae rechts, mit Metastasen in den supraklavikulären Lymphknoten und in beiden Ovarien (sog. «Kruckenbergtumoren»). Status nach Mammaamputation rechts und Exstirpation des Uterus und der Adnexe und nach Röntgentherapie. Drohende Allgemeinkarzinose. *Autoradiographische Aufnahme*, nach intraven. Injektion von 100 millicuries Radiozink(Zn^{63}) in Oxydform.

Links: *Automammographie.* Brustwarze deutlich sichtbar. Medialwärts deutliche *Autoangiographie* der Brust.

Mitte und rechts: *Autohepatographie.* Breite Schwärzungszone, wobei ein Teil der Strahlung auch im Pankreas und im Duodenum entstanden sein dürfte.

Mitte unten: «Schatten» eines Zahnröntgenfilms auf Nabelhöhe (Meßfilm).

graphische Dokumente herzustellen, welche in mancher Hinsicht recht interessant sind. Diese Autoradiographien großen Formats (30/40 cm) wurden bei zwei Patientinnen mit manifester bzw. latenter *Allgemeinkarzinose* nach *intravenöser Injektion* von *Radiozink* (Zn^{63}, Halbwertszeit 38,3 min), in einer chemisch löslichen Form (Oxyd) erhalten. Beide Patientinnen waren zuvor wegen rechtsseitigem Mammakarzinom radikal operiert und röntgennachbestrahlt worden. Injektionen bis zu 100 millicuries Zn^{63} wurden sehr gut ertragen. Nach den Injektionen traten lediglich geringe Leukopenien auf, welche nach wenigen Tagen wieder ausgeglichen waren.

Diese Autoradiographien zeigen u. W. erstmals, daß es möglich ist, beim *lebenden Menschen Autoangiographien zu realisieren* (s. Abb.).

Abgesehen von der Darstellung der größeren *Blutgefäße* der Haut bzw. Subcutis sowie der gut durchbluteten *Brustwarze*, kommen auch die Ausstrahlungen von *tiefer gelegenen Organen* zur Darstellung, weil sich in diesen Organen eine (im übrigen nur vorübergehende) Anreicherung des Radiozinks gebildet hat[1].

[1] Cf. M. D. Kamen, Radioactive Tracers in Biology (New York, 1947), S. 244. – J. H. Müller, Bull. Acad. suisse Sci. méd. *3*, 1 (1947/48).

Es ist klar, daß diese *Autoorganographien* in erster Linie über den *Metabolismus* des verwendeten Isotops bzw. chemischen Elements Aufschluß geben. Es erscheint aber möglich, daß in reziproker Weise solche autoradiographische Untersuchungen auch *gewisse pathologische Zustände von tiefer gelegenen Organen zur Aufdeckung bringen könnten.*

Was die zugleich realisierten *Autoangiographien* betrifft, so ist es klar, zumal das strahlende Substrat sich gewissermaßen selbst abbildet, daß nur diejenigen Blutgefäße, Venen oder Arterien, welche in der Nähe der photographischen Schicht liegen, eine schärfere Abbildung geben können. Beim Anpressen des Films auf die Haut sind es also hauptsächlich die Blutgefäße der Cutis und Subcutis, welche zur Darstellung kommen.

Was die *praktische* Bedeutung dieses nun möglich gewordenen Verfahrens betrifft, so läßt sich diese noch nicht vollständig überblicken. In erster Linie käme die quantitative und qualitative Beurteilung der Durchblutung von Extremitäten bei Gefäßerkrankungen, die Kontrolle der Vaskularisation von Hautlappen bei plastischen Operationen, ferner die Prüfung von varikösen Zuständen usw. in Frage.

Zum Schluß sei noch auf die sich als einschränkend auswirkenden Faktoren hingewiesen. Einmal muß man über starke Präparate eines relativ kurzlebigen radioaktiven Isotops verfügen. Man muß deshalb in der Nähe eines Zyklotrons arbeiten können. Ferner dürfte dieses Verfahren im Sinne einer *diagnostischen Methode* nur bei jenen Patienten Anwendung finden, für welche die Gefahr einer genetischen Strahlenschädigung keine Rolle mehr spielt. Bei *therapeutischen* Applikationen zur Behandlung von schwer krebskranken Patienten fällt letztere Einschränkung natürlich weg.

Der Verfasser möchte an dieser Stelle den HH. Prof. Dr. P. Scherrer und P. D. Dr. P. Preiswerk für die Lieferung der mit dem Zyklotron der ETH. hergestellten Radiozinkpräparate seinen verbindlichen Dank aussprechen, sowie Herrn Dr. Jordan für die radio-chemischen Arbeiten.

Der Verfasser verdankt ferner der Isotopenkommission der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften eine ihm gewährte Subvention.

J. H. Müller

Radiologische Abteilung der Universitätsfrauenklinik Zürich, den 2. Juni 1948.

Summary

The author demonstrates the possibility to realize on living human individuals big size *autoradiographs* after *intravenous* injections of an artificial radioactive isotope of a relatively short activity. Strong preparations (100 millicuries) of radiozinc (Zn^{63}) in form of soluble oxide have been employed. These injections were performed on two patients suffering from general carcinosis. The human *auto-organographs* (autohepatographs, automammographs, autonephrographs, etc.), as well as the *autoangiographs* of the blood vessels of the skin and the subcutaneous tissues, thus realized for the first time, are quite interesting. The possibilities of a clinical utilization of such autoradiographs are briefly discussed.

PRO LABORATORIO

Microscopie électronique

Nouvel appareil pour les procédés d'empreintes

Les méthodes courantes d'empreintes emploient des matières plastiques en couches relativement épaisses, sur lesquelles on dépose, par évaporation, de la silice. Cette

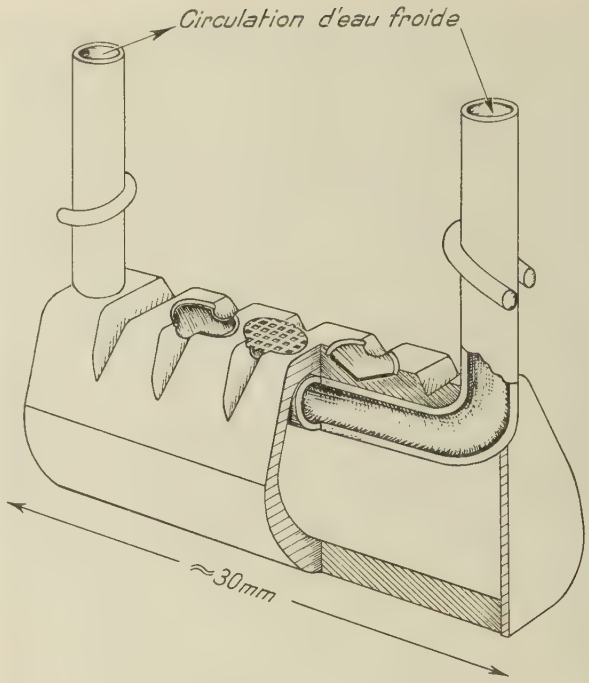
couche très mince, une fois séparée du bloc de la matière plastique, sert à l'observation dans le microscope. La séparation se fait en dissolvant la matière plastique, soit directement par immersion dans un dissolvant approprié, soit par exposition à sa vapeur. Dans la première méthode de la pellicule de silice flottant dans le dissolvant est retirée, rincée au moyen de dissolvant propre et montée sur le treillis. L'inconvénient de ce procédé provient de la difficulté qu'on à a retirer du solvant la pellicule qui s'enroule souvent et qui est difficile à voir Quelque fois, en outre, l'abaissement de température produit par l'évaporation est gênant. La seconde méthode évite ces inconvénients et réduit le nombre de manipulations, toujours délicates, que l'on a à faire subir à la pellicule de silice, du fait qu'elle ne la met en contact qu'avec du dissolvant pur et rend ainsi superflu un rinçage subséquent.

Les auteurs ont perfectionné le dispositif utilisé jusqu'ici[1]. En refroidissant le support des treillis à l'eau froide, on obtient une condensation du dissolvant principalement sur la préparation. La rapidité du processus de dissolution en est sensiblement accrue. Les rainures dans le support assurent un écoulement régulier du liquide, ce qui diminue le risque de déplacement et de détérioration de la couche de silice.

Le dessin montre les détails de la construction. Elle est conçue de façon à obtenir le maximum de condensation sur la préparation et non sur les parties inférieures du corps refroidisseur. L'appareil complet est composé d'un ballon à second col oblique, avec réfrigérant, et du porte-grille, qui est introduit par le col et fixé dans le bouchon. On fait bouillir en petite quantité du dissolvant dans le ballon et l'on maintient la distillation jusqu'à ce que la silice soit propre. La durée dépend évidemment de l'épaisseur de la substance à dissoudre et de la vitesse de distillation. Normalement, on doit compter environ $^1/_2$ heure. Ensuite, on arrête la circulation d'eau pour chauffer le porte-grille. Après quelques minutes, on le sort et on laisse sécher à l'air.

Il est quelque fois difficile de trouver le dissolvant approprié, qui ne doit pas avoir un point d'ébullition trop élevé car la dilatation de la matière plastique risque de casser la couche de silice (coefficient de dilatation environ 100 fois plus grand que la silice!). De plus il faut

[1] R. Bowling Barnes, Ch. J. Burton et R. G. Scott J. Appl. Phys. *16*, 730 (1945).



choisir de préférence un liquide peu visqueux, d'une tension superficielle minime.

L'appareil a été utilisé avec succès pour le procédé polystyrène-silice. On a avantage à garder comme dissolvant le bromure d'éthyle (C_2H_5Br) dont le point d'ébullition est assez bas (38°)[1]. Nous l'avons étudié plus particulièrement pour le procédé celluloïde-silice, avec l'acétone comme dissolvant.

P. Dinichert et E. Kellenberger

Institut de physique de l'Université de Genève, le 29 mai 1848.

Summary

An apparatus is described for dissolving the plastic material on which a silica film has been deposited for electron microscopy replica technique.

[1] Communication orale de MM. Studer et Leu, du laboratoire de microscopie électronique de Berne: Ces auteurs ont utilisé avec succès l'appareil que nous décrivons réalisé dans sa forme la plus simplifiée: un tube aplati, muni de rainures et soudé autour du petit tube réfrigérant.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

The Design of Experiments

By R. A. Fisher, Arthur-Balfour-Professor of Genetics, University of Cambridge. 240 p. 4th Edition. (Oliver and Boyd, Edinburgh and London, 1947) (12/6).

R. A. Fishers *The Design of Experiments* gehört mit seinen *Statistical Methods for Research Workers* zu den klassischen Werken der neueren mathematischen Statistik. Vorweg sei indessen bemerkt, daß sich beide nicht etwa an den Mathematiker wenden, sondern an den Naturwissenschafter, und daß infolgedessen auch nur sehr geringe mathematische Kenntnisse nötig sind, um die beiden Werke mit Gewinn lesen zu können.

In dem zu besprechenden Buche zeigt Fisher kurz gesagt, wie man Versuche planen muß, um über eine bestimmte Frage mit einer Mindestzahl von Versuchen möglichst zuverlässige Kenntnisse zu gewinnen. Als Beispiele wählt Fisher zur Hauptsache landwirtschaftliche Feldversuche, Tierfütterungsversuche und genetische Versuche. Selbstverständlich können und sollten aber seine tiefgründigen Überlegungen überall zu Rate gezogen werden, wo man Versuche anstellt.

Nach einer erkenntniskritischen Einleitung erörtert der Verfasser anhand eines einfachen Beispiels die Grundsätze, die bei allen Versuchen beachtet werden müssen, damit diese möglichst zuverlässige und erschöpfende Auskunft über die Versuchsfrage liefern. Es

handelt sich bei dem Beispiel darum, die Behauptung einer Dame nachzuprüfen, sie sei durch eine Kostprobe imstande, zu entscheiden, ob zuerst die Milch oder der Tee in eine Tasse gegeben wurden. Für diesen Versuch lassen sich die verschiedenen möglichen Antworten der Versuchsperson (bei gegebener Zahl der Proben) unschwer aufzählen, und daher läßt sich auch ein bestimmtes Versuchsergebnis durch eine ganze elementare Anwendung der Wahrscheinlichkeitsrechnung leicht beurteilen. Aus der Erörterung dieses einfachen Beispiels folgt unmittelbar schon einer der wichtigsten Grundsätze richtiger Versuchsplanung: Will man einen Versuch richtig beurteilen, so muß man die Wahrscheinlichkeitsrechnung in irgendeiner Form zu Hilfe nehmen, und das darf man nur, wenn dafür gesorgt ist, daß beispielsweise in dem erwähnten Versuch die verschiedenen Tassen der Versuchsperson in *zufälliger Reihenfolge* angeboten werden.

An einem Darwinschen Versuch über den Unterschied des Wachstums zwischen selbstbefruchteten und fremdbefruchteten Maispflanzen bespricht Fisher eine Versuchsanordnung, die darin besteht, die zwei zu vergleichenden Pflanzen *paarweise* anzupflanzen und jedes solche Paar unter möglichst gleichartigen Bedingungen zu halten. Von einem Paar zum andern können dagegen die äußeren Bedingungen des Versuches ändern; die Genauigkeit des Versuchs erleidet dadurch nicht die geringste Einbuße, wohl aber wird damit die Grundlage der aus dem Versuch zu ziehenden Folgerungen verbreitert. Der richtigen Ermittlung des Versuchsfehlers widmet Fisher seine besondere Aufmerksamkeit; er benützt dabei die in seinen *Statistical Methods for Research Workers* entwickelten statistischen Prüfverfahren für kleine Stichproben.

In einem weiteren Kapitel behandelt der Verfasser einen landwirtschaftlichen Versuch in *zufällig angeordneten Feldern*, bei dem der Unterschied zwischen den Erträgen von fünf Weizenarten zu prüfen ist. Die Versuchsfläche wird in acht Blöcke eingeteilt und jeder derselben in fünf Streifen, auf denen die fünf Weizenarten in zufälliger Reihenfolge angesät werden. Durch diesen Plan werden die größeren Unterschiede in der Bodenfruchtbarkeit zwischen den acht Blöcken aus dem Vergleich zwischen den Weizenarten ausgeschaltet. Die statistische Auswertung mittels der sogenannten Streuungszerlegung sorgt dafür, daß auch bei der Ermittlung des Versuchsfehlers diese Unterschiede zwischen den Blöcken ausgeschaltet werden.

Das *lateinische Quadrat* ist ein Versuchsplan, bei welchem die Bodenfruchtbarkeit (oder allgemein: die Inhomogeneität des Versuchsmaterials) nach zwei Richtungen ausgeschaltet werden kann. Hat man beispielsweise fünf Weizenarten A, B, C, D und E und will diese in einem lateinischen Quadrat anordnen, so kann man dies gemäß dem untenstehenden Plan tun. Jede Weizenart kommt in jeder Zeile und in jeder Spalte einmal vor, und zwar in zufälliger Reihenfolge, was die Gültigkeit der statistischen Prüfverfahren sichert. Die Unterschiede der Bodenfruchtbarkeit zwischen den Zeilen und zwischen den Spalten können ausgeschaltet werden, was die Genauigkeit des Versuchs erheblich zu erhöhen pflegt.

Lateinisches Quadrat

E	C	A	D	B
B	E	C	A	D
C	A	D	B	E
A	D	B	E	C
D	B	E	C	A

Sehr häufig muß mittels Versuchen die Wirkung *verschiedener Faktoren* geprüft werden, so etwa wenn in einem Heilmittel mehrere wirksame Stoffe vorhanden sind und die Aufgabe darin besteht, das günstigste Mengenverhältnis herauszufinden. Der von Fisher für diese wichtige Versuchsart angegebene Plan gestattet es, nicht nur die Wirkung der einzelnen Faktoren gesondert zu ermitteln, sondern auch das Zusammenwirken je zweier Faktoren sowie das Zusammenwirken von je drei oder mehr Faktoren. Dabei kann man gleichzeitig auch die Inhomogenität des Versuchsmaterials mittels Anordnung in Blöcken oder in lateinischen Quadraten zu einem großen Teile ausmerzen und dadurch den Versuchsfehler wesentlich verkleinern.

Vielfach ist es nicht notwendig, über das Zusammenwirken von je drei oder mehr Faktoren Aufschluß zu haben, weil man annehmen darf, daß es unbedeutend und unwichtig ist. Man kann in diesem Falle den Versuchsplan derart wählen, daß man über dieses Zusammenwirken gar keine oder nur teilweise Antwort erhält. Daraus ergibt sich dann eine oft sehr wesentliche Einsparung an Versuchsmaterial (Parzellen, Tiere usw.).

Das Schlußkapitel bilden allgemeine Ausführungen darüber, wie der Grad der Genauigkeit eines Versuchs zu beurteilen ist. Dies wird an verschiedenen Beispielen erläutert, von denen wir insbesondere die Ermittlung der Kopplung (linkage) aus Pflanzen- oder Tierversuchen und bei menschlichen Familien erwähnen.

Dem Ideenreichtum dieses Buches kann eine Inhaltsangabe selbstverständlich in keiner Weise gerecht werden. Wer Versuche durchführen muß, die zu zahlenmäßigen Ergebnissen führen, wird aus einer ernsthaften Beschäftigung mit den in diesem grundlegenden Werke dargestellten Ideen für seine Arbeit reichen Gewinn ziehen.

A. Linder

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Zum 100. Todestag von Jöns Jakob Berzelius

(7. August 1948)

In diesem Jahr der Gedenkfeiern erinnern wir uns an den Todestag von Jöns Jakob Berzelius, der vor etwas mehr als hundert Jahren, am 7. August 1848, als einer der größten Geister im Reiche der Chemie dahingegangen ist. Der schwedische Forscher – sein Porträt ist unter anderen auch am Eingangsportal der Chemischen Anstalt der Universität Basel, an der Spitalstraße, ausgemeißelt – wurde am 20. August 1779 in Väfversunda (Ostgotland) geboren. Sein eigentümlicher, latinisierter Name ist vom urgroßväterlichen Bauerngut «Bergsäter» abgeleitet und lautete ursprünglich Ber-

selius. Ein Basler Professor der aromatischen Chemie soll, wie man erzählt, als Dekan bei der Leitung einer öffentlichen Promotionsfeier, den Namen in Benzolius abgewandelt haben.

Der junge Berzelius, dessen außergewöhnliche Begabung schon auf der Schule erkannt wurde, studierte unter vielen Entbehrungen Pharmazie und Medizin, wobei er sich aber ganz besonders für die Chemie interessierte. Er wirkte, um sein Leben zu fristen, eine Zeitlang als Armenarzt, wurde indes 1807 Lehrer der Chemie an der chirurgischen Schule in Stockholm, und das war der Anfang einer glänzenden wissenschaftlichen Laufbahn, der es auch an äußeren Ehren bis zur Erhebung in den Adelsstand nicht gebrach.

Die gewaltige Bedeutung von Berzelius für die wissenschaftliche Chemie beruht im wesentlichen auf drei Großtaten.

Er hat erstens die Atomgewichte der chemischen Elemente mit einer für seine Zeit verblüffenden Sicherheit ermittelt, unter gleichzeitigem Ausbau der anorganisch-chemischen Analyse, durch Einführung von Methoden und Apparaten, die klassisch geworden sind und heute noch im Gebrauch stehen. Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten auf dem Gebiete der anorganischen Chemie stehen die Entdeckungen der Elemente Cerium und Selen: das letztere fand er im roten Kammerschlamm einer Schwefelsäurefabrik, an deren Leitung er zeitweilig beteiligt war. Er fand auch eine Methode zur Isolierung des Elementes Silizium, das der Kieselsäure und den Silikaten zugrunde liegt, und gewann nach derselben Art Titan, Zirkonium und Thorium. Seine Beschäftigung mit Mineralien und deren Analyse führte ihn zur Aufstellung einer neuen, chemischen Systematik in der Mineralogie, die ihre Brauchbarkeit trotz anfänglichen Widerstandes der Fachvertreter bewährt hat.

Seine zweite grundlegende Leistung war die Aufstellung einer Theorie der chemischen Verbindungen. Er ging dabei von Beobachtungen über die Zerlegung der wäßrigen Lösungen von Salzen durch den elektrischen Strom aus, wobei am positiven Pol eine Säure, am negativen Pol eine Base auftrat. Daraus zog er den Schluß, daß im Salz die Säure und die Base durch elektrische Kräfte zusammengehalten sind und das führte ihn zur elektrochemischen dualistischen Theorie der chemischen Verbindungen. Diese Hypothese ließ sich allerdings in der anorganischen Chemie nicht restlos durchführen und versagte fast gänzlich im Bereiche der organischen Chemie – aber, wie jede auf richtige Beobachtungen gegründete Hypothese, erlaubte sie die Zusammenfassung einer großen Zahl von Tatsachen unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt und brachte dadurch Ordnung in die damals unentwirrbare Vielheit der chemischen Erscheinungen. Der Grundgedanke, die Zurückführung der Affinität auf elektrische Kräfte, ist zweifellos richtig und in abgeänderter Form heute noch gültig.

Ebenfalls von größtem Einfluß auf die Entwicklung der Chemie waren seine literarischen und pädagogischen Arbeiten. Als Dozent der Chemie hatte er das Bedürfnis nach guten Lehrmitteln und verfaßte ein ausführliches Lehr- und Handbuch der Chemie, unter Einführung einer brauchbaren Nomenklatur, das in vielen Auflagen immer wieder verbessert herauskam und in verschiedene Sprachen übersetzt wurde; es umfaßte mehrere Bände. Ebenso wichtig war der praktische Unterricht im Laboratorium, der viele Schüler aus dem Ausland anzog. Unter diesen ist wohl Friedrich Wöhler, der nachmalige Professor der Chemie in Göttingen, an erster Stelle zu nennen. Die beiden Männer waren in echter Freundschaft verbunden, und Wöhler besorgte die deutschen Ausgaben der Publikationen seines Lehrers. Außer dem Lehrbuch der Chemie gab Berzelius Jahresberichte über die Fortschritte der Physik und Chemie heraus, in die er alles aufnahm, was vor seinem kritischen Auge zu bestehen vermochte. Er wurde dadurch zu einer allgemein anerkannten, fast mit päpstlicher Unfehlbarkeit ausgestatteten Autorität und regierte, wenn man so sagen darf, sein Reich bis zu seinem Tode.

Wir sind über sein Leben und Wirken durch seine Selbstbiographie recht genau unterrichtet, die er bei der Aufnahme in die Schwedische Akademie der Wissenschaften 1823 verfaßte und später durch Nachträge bis 1847 ergänzte. So erfahren wir u. a. auch von einem Besuch in der Schweiz im Jahre 1819, wo er, von Paris her kommend, in Genf die dortigen Gelehrten besuchte und dann über Chamonix und den Col de Balme nach Martigny, St-Maurice und Bex gelangte, wo er das Salzbergwerk und die Saline besichtigte. Er reiste hierauf über Lausanne, Bern, Zürich und Schaffhausen nach Tübingen zu Professor Gmelin, der ebenfalls sein Schüler war. Neben der Selbstbiographie existieren noch gedruckte Briefwechsel mit verschiedenen Gelehrten, aus denen wir alles mögliche über die damals diskutierten Ansichten erfahren, sowie weitere biographische Publikationen.

Berzelius, der eine fast unbegrenzte Arbeitskraft besaß, hatte natürlich auch gewisse Schwächen. Er wollte die Schlußfolgerungen von Avogadro über den Bau der Molekeln elementarer Gase aus Atomen nicht anerkennen und versagte sich damit die letzte Klarheit in seinen chemischen Formeln. Er beschäftigte sich zu wenig mit der organischen Chemie, obschon er auch in ihrem Bereich eine äußerst glückliche Hand zeigte durch die Schaffung des Begriffs der Isomerie und die Entdeckung der Isomerie der Zyansäure und der Knallsäure. Das anorganische Gegenstück zur Isomerie ist die Isomorphie, die Ähnlichkeit der Kristallform, die zwar nicht Berzelius selbst entdeckt hat, die er aber in mustergültiger Weise für die Bestimmung der Atomgewichte heranzuziehen verstand. Wie geschickt und

weitsehend er war, beweist auch die Schaffung des Begriffs der Katalyse, die ja heute in Wissenschaft und Industrie eine ungeheure Bedeutung erlangt hat. Zweifellos ist BERZELIUS als einer der genialsten Chemiker aus dem Anfang des 19. Jahrhunderts zu betrachten, und er verdient es darum, daß wir seine Leistungen in Erinnerung rufen, was auch die Schwedische Akademie der Wissenschaften in einer Gedächtnisfeier am verflossenen 20. September getan hat.

F. FICHTER

SWEDEN

On September 20, 1948, a JÖNS JAKOB BERZELIUS memorial service was held in the Blue Room of the Town Hall of Stockholm. About 40 delegates from abroad were present who brought messages from their countries and their academies.

On 22nd September the Swedish Academy of Science organized a commemorative service in honor or BERZELIUS. It was followed by a visit to the new Berzelius Museum, which has been arranged with much care.

USA.

F. Weidenreich †

Im Alter von 75 Jahren ist der bekannte Anatom und Anthropologe Prof. Dr. FRANZ WEIDENREICH in New York gestorben. Er wurde besonders durch seine Untersuchungen an den fossilen Hominiden, insbesondere an *Sinanthropus pekinensis*, bekannt. Eine letzte Zusammenstellung seiner Untersuchungen an fossilen Menschenresten erschien in der Experientia, Vol. II, Fasc. 8, pag. 265–272, vom 15. August 1946, betitelt *Reports on the Latest Discoveries of Early Man in the Far East*. Eine eingehende Würdigung der Forscherarbeit von FRANZ WEIDENREICH wird später folgen.

DEUTSCHLAND

Hydrobiologische Anstalt Plön der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften

Im Jahre 1892 gründete OTTO ZACHARIAS am Großen Plöner See in Holstein die erste «Biologische Station» zur Erforschung des Lebens in den Binnengewässern. 1917 nahm sie die Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (jetzt Max-Planck-Gesellschaft) zur Förderung der Wissenschaften in den Kreis ihrer Forschungsinstitute auf. Direktor der Anstalt wurde, und ist es noch, der Unterzeichnete. Ihre Aufgabe ist die allseitige Erforschung der Binnengewässer, und zwar, da die Wechselwirkung zwischen Lebewelt und Umwelt ein Gewässer (z. B. den See) zu einer höheren Lebenseinheit macht, sowohl nach der biologischen wie physiographischen Seite hin. Das fest angestellte wissenschaftliche Personal ist klein, außer dem Direktor ein wissenschaftliches Mitglied (Prof. Dr. FR. LENZ) und drei Assistenten (Botaniker Dr. H. UTERMÖHL, Chemiker Dr. W. OHLE, Zoologe Dr. K. STRENZKE). Daher ist die Anstalt zur Bewältigung ihrer Aufgaben auf die Mithilfe freiwilliger Mitarbeiter und von Doktoranden angewiesen. Durch Personalunion (der Direktor und das wissenschaftliche Mitglied sind Professoren in der philosophischen Fakultät) ist das Plöner Institut mit der Universität Kiel verbunden. Als ständige wissenschaftliche Mitarbeiter arbeiten z. Z. in Plön Prof. Dr. O. HARNISCH und Dr. h. c. FR. HUSTEDT. Wenngleich natürlich das Hauptarbeitsfeld der Anstalt in erster Linie die Gewässer Schleswig-Holsteins sind, so hat sie ihre Untersuchungen auch auf die Gewässer anderer Teile Norddeutschlands, Schlesiens, der Eifel, Böhmens, der Alpen (Oberbayern, Niederösterreich) Schwedens, Lapplands und Kareliens ausgedehnt; sie griff auch auf außereuropäische Länder über (Niederländisch-Indien – Deutsche limnologische Sundaexpedition, 1928/29; Nordbrasilien – LENZ, 1938). Unsere Hauptaufgaben liegen auf theoretischem Gebiet; doch wurde auch die angewandte Limnologie nicht vernachlässigt (Fischereibiologie, Abwasserbiologie, Trinkwasserversorgung, Hydrogeologie). Die Jahresberichte der Anstalt mit Angabe der Veröffentlichungen erschienen bis zu den ersten Kriegsjahren in den «Naturwissenschaften». Ein 50-Jahre-Bericht wurde im Archiv für Hydrobiologie *39*, 316–333, veröffentlicht. Der Direktor gibt das Archiv für Hydrobiologie heraus (bisher 41 Haupt- und 19 Supplementbände); ferner, ebenfalls im Verlag der E. Schweizerbartschen Verlagsbuchhandlung in Stuttgart, die Monographienserie *Die Binnengewässer* (bisher 18 Bände). 1922 gründete der Direktor der Anstalt zusammen mit EINAR NAUMANN-LUND † in Kiel die internationale Vereinigung für theoretische und angewandte Limnologie; bis 1939 war er Präsident, seitdem ist er Ehrenpräsident; bis 1948 befand sich die Geschäftsstelle der Vereinigung unter Leitung ihres Generalsekretärs Prof. Dr. LENZ in Plön. Die Vereinigung umfaßt jetzt die meisten Limnologen fast aller auf diesem Gebiete tätigen Länder; ihre erste überaus harmonisch und ergebnisreich verlaufene Nachkriegstagung, die zehnte Mitgliederversammlung, fand im August 1948 in der Schweiz statt. Die Kongreßverhandlungen (bisher 9) wurden von Prof. LENZ herausgegeben.

Im zweiten Weltkrieg verlor die Anstalt 5 ihrer Mitarbeiter. Sie konnte, wenn auch in beschränktem Maße, sich während der Kriegsjahre ihrer wissenschaftlichen Arbeit verhältnismäßig ungestört widmen und hat durch die Kriegs- und Nachkriegswirren ihre Gebäude mit allem Inventar, vor allem der umfangreichen, einzig dastehenden Bibliothek (u. a. etwa 30000 Separata) retten können. So wird die Plöner Anstalt trotz räumlicher Beengung – ein geplanter Neubau konnte wegen des Beginns der kriegerischen Verwicklungen nicht ausgeführt werden – auch im zweiten Halbjahrhundert ihres Bestehens ihre limnologische Forschungsarbeit in, so hoffen wir, immer größerem Maße fortführen können.

A. THIENEMANN

Experientia in der Bizone (Deutschland)

«Experientia» kann in der Bizone Deutschlands durch jede Buchhandlung bezogen werden. Diese richten ihre Bestellungen an die Importfirmen wie Koch, Neff & Oetinger oder Fleischer in Frankfurt a. M.

Neuerscheinung

LEHRBÜCHER UND MONOGRAPHIEN
AUS DEM GEBIETE DER EXAKTEN WISSENSCHAFTEN
Astronomisch-geophysikalische Reihe – Band III

M. WALDMEIER

PROFESSOR FÜR ASTRONOMIE AN DER EIDG. TECHN. HOCHSCHULE
UND AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

EINFÜHRUNG IN DIE ASTROPHYSIK

374 Seiten mit 110 Abbildungen
In Ganzleinen Fr. 47.50, broschiert Fr. 43.50

Aus dem Inhalt:

I. Teil: Grundlagen, Physik der Sternmaterie und der Sternstrahlung
II. Teil: Der innere Aufbau der Sterne
III. Teil: Sternatmosphären
IV. Teil: Sternsysteme
V. Teil: Die interstellare Materie

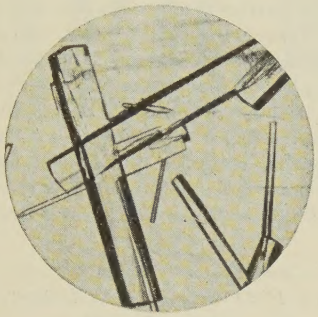
Seit Beginn dieses Jahrhunderts hat sich das Schwergewicht der Astronomie von den klassischen Problemen mehr und mehr auf die Astrophysik verlagert, besonders seit dem Ausbau der Atomphysik. Es ist erstaunlich, daß es bis heute noch an einem wissenschaftlichen Lehrbuch der Astrophysik gefehlt hat, obschon dieses Gebiet seit 20 Jahren in Unterricht und Forschung eine zentrale Stellung einnimmt und für alle Teilgebiete vorzügliche Monographien bestehen. Das soeben erschienene Werk stellt den ersten Versuch dar, diese empfindliche Lücke zu schließen und dem Studierenden auf knappem Raum eine solide Grundlage zu vermitteln, die gestatten soll, in das Studium der Spezialmonographien und der Originalpublikationen einzudringen. Dem Physiker, der sich mit astrophysikalischen Problemen zu beschäftigen hat, soll es eine rasche Orientierung geben.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung

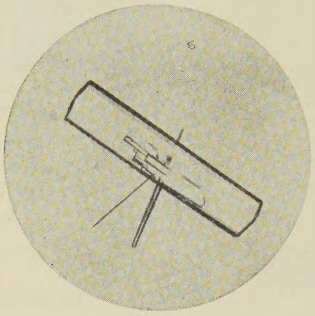
VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL (SCHWEIZ)

Herzwirksame Glykoside Sandoz

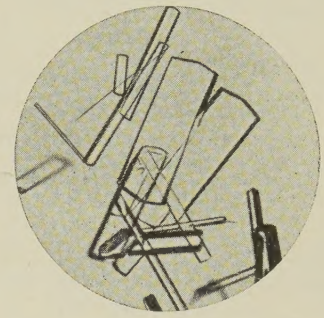
Den Chemikern der Sandoz AG. ist es gelungen, die herzwirksamen Stoffe aus verschiedenen Drogen als genuine, chemisch reine, kristallisierte Glykoside zu gewinnen:



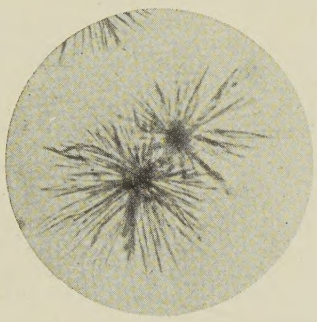
Lanatosid A



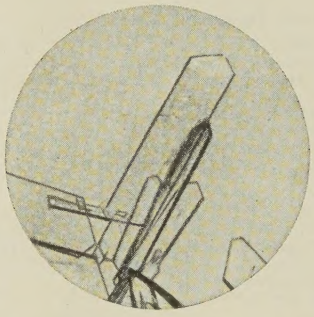
Lanatosid B,
aus Digitalis lanata



Lanatosid C



k-Strophantosid
aus Strophanthus kombé



Scillaren A
aus Scilla maritima

Durch Zusammenarbeit der Pharmakologen der Sandoz AG. mit Kliniken von Weltruf wurden sie der Therapie zugänglich gemacht:

DIGILANID

Lanatoside A, B und C
in konstantem Mengenverhältnis

CEDILANID

Lanatosid C

STROPHOSID

k-Strophantosid

SCILLAREN

Reinglykosid-Komplex der Scilla maritima (Meerzwiebel)

Bücher aus dem Verlag Birkhäuser

Lehrbücher und Monographien
aus dem Gebiete der exakten Wissenschaft

MATHEMATIK

ZWINGGI, E.: Versicherungsmathematik . . . . . 27.—
FUETER, R.: Analytische Geometrie der Ebene und des Raumes . 22.50
LINDER, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure 18.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnungen, Band 1, Funktionen einer Variablen 47.50
OSTROWSKI, A.: Vorlesungen über Differential- und Integralrechnungen, Band 2, Funktionen mehrerer Variablen . . . . . *
STIEFEL, A.: Lehrbuch der darstellenden Geometrie 28.50

PHYSIK

REICHENBACH, H.: Philosoph. Grundlagen der Quantenmechanik *
GOMBAS, A.: Theorie- und Lösungsmethoden des Mehrteilchenproblems der Wellenmechanik . . . . . *

CHEMIE

NIGGLI, P.: Grundlagen der Stereochemie 32.50
BRANDENBERGER, E.: Röntgenographisch-analytische Chemie . . . 28.50
KARRER, P., und JUCKER, E.: Carotinoide . . . . . 43.—
FLATT, R.: Leitfaden der qualitativen Analyse . . . . . *

EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

GÄUMANN, E.: Pflanzliche Infektionslehre 48.50
LEHMANN, F. E.: Einführung in die physiologische Embryologie . . 38.—
MURALT, A. VON: Die Signalübermittlung im Nerven 38.50

MINERALOGIE

MOOS, A. VON, und QUERVAIN, F. DE: Technische Gesteinskunde . 33.—
BURCKHARDT, J. J.: Die Bewegungsgruppen der Kristallographie . 29.—
NIGGLI, P., und NIGGLI, E.: Gesteine und Minerallagerstätten . . . 46.—

ASTRONOMIE

PAHLEN, E. VON DER: Einführung in die Dynamik von Sternsystemen . . . . . 36.—
NIETHAMMER, TH.: Die genauen Methoden der astronomisch-geographischen Ortsbestimmung . . . . . 32.—
WALDMEIER, M.: Einführung in die Astrophysik 47.50

Lehr- und Handbücher der Ingenieurwissenschaften

STÜSSI, F.: Vorlesungen über Baustatik 38.50
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 1, Statik . . . . 36.—
MEISSNER, E., und ZIEGLER, H.: Mechanik, Band 2, Dynamik . . . 32.50
JAEGER, CH.: Technische Hydraulik . . . . . *
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 1 . . . . . *
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 2 . . . . . 26.50
KUHLMANN, K.: Theoretische Elektrotechnik, Band 3 . . . . . *
RUSTERHOLZ, A.: Elektronenoptik . . . . . *

Wissenschaft und Kultur

SPEISER, A.: Die mathematische Denkweise 14.50
FIERZ-DAVID, H. E.: Die Entwicklungsgeschichte der Chemie . . . 21.50
GAMOW, G.: Geburt und Tod der Sonne 24.50
STRAUB, H.: Die Geschichte der Bauingenieurkunst . . . . . *
NIGGLI, P.: Probleme der Naturwissenschaften . . . . . *

Industrie und Technik

FIERZ-DAVID, H. E., und MERIAN, E.: Abriß der chemischen Technologie der Textilfasern 36.50
COHEN, A.: Rationelle Metallanalyse . . . . . *
STÄGER, H.: Allgemeine Werkstoffkunde 46.50
SCHMID, E. V.: Ins Innere von Kunststoffen, Kunstharzen und Kautschuken . . . . . *
MOSER A.: Der Dampfbetrieb der schweizerischen Eisenbahnen 1847—1947 . . . . . 30.—

Neueste Fortschritte und Verfahren in der chemischen Technologie der Textilfasern

DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 1 . . . . . 68.—
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 2 . . . . . *
DISERENS, L.: Die neuesten Fortschritte in der Anwendung der Farbstoffe, Band 3 . . . . . *
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredelung der Textilfasern, Band 1 . . . . . 87.50
DISERENS, L.: Neue Verfahren in der Technik der chemischen Veredelung der Textilfasern, Band 2 . . . . . *

Einzelwerke

LOCHER-ERNST, L.: Differential- und Integralrechnung im Hinblick auf ihre Anwendung . . . . . 48.—
BODEA, E.: Giorgis rationales MKS-Maßsystem mit Dimensionskohärenz . . . . . *
HURWITZ, A.: Mathematische Werke
Band 1: Funktionentheorie . . . . . 44.—
Band 2: Zahlentheorie, Algebra, Geometrie . . . . . 44.—
SCHLÄFLI, L.: Gesammelte mathematische Abhandlungen . . . . *
THOMMEN, E.: Taschenatlas der Schweizer Flora 12.50

* In Vorbereitung — * En préparation

Verlangen Sie unsern neuen Verlagskatalog vom Oktober 1948 und Spezialprospekte der einzelnen Werke

Verlag Birkhäuser AG., Basel

Sämtliche Bücher können durch die Buchhandlungen bezogen werden

---

ELEMENTE DER MATHEMATIK

Revue de mathématiques élémentaires
Rivista di matematica elementare
Zeitschrift zur Pflege der Mathematik und zur Förderung des mathematisch-physikalischen Unterrichts

Organ für den Verein Schweizerischer Mathematiklehrer

Die Zeitschrift hat in ihrem Arbeitsbereich Abhandlungen aus allen Gebieten der reinen und angewandten Mathematik, der mathematischen Physik und der Geschichte der Mathematik aufgenommen, die für ein breiteres Publikum von allgemeinem Interesse sind. Sie versucht, durch Forschungsberichte und Literaturübersichten die Verbindung zwischen der Schulmathematik und der wissenschaftlichen Forschung aufrechtzuerhalten. Die zahlreichen Aufgaben, für die eine besondere Rubrik reserviert wurde, sollen dem Lehrer mannigfache Hinweise für den Unterricht geben.

Abonnementspreis für jährlich 6 Hefte im Umfang von je 16–24 Seiten Fr. 6.– (Ausland Fr. 9.–)
Einzelnummer Fr. 1.50

Abonnementsbestellungen durch jede Buchhandlung

VERLAG BIRKHÄUSER AG.
BASEL (SCHWEIZ)

ECLOGAE GEOLOGICAE HELVETIAE

Zeitschrift der Schweizerischen geologischen Gesellschaft

Redaktor: W. Nabholz, Basel

Erscheint seit 1888. 24,5 × 17 cm. Jährl. 2 Hefte von zusammen etwa 400 Seiten à ca. Fr. 12.– (je nach Umfang). Mit über 80 Textfiguren und 15 Tafeln. Spezialverzeichnis auf Verlangen.

Mit der Herausgabe der *Eclogae Geologicae Helvetiae* bezweckt die Schweizerische geologische Gesellschaft die Förderung der geologischen Wissenschaften, sowohl vom schweizerischen als auch vom allgemeinen Standpunkt aus. Die in deutscher, französischer, italienischer oder englischer Sprache veröffentlichten wissenschaftlichen Originalarbeiten, deren Autoren meist der Gesellschaft angehören, sind regional nicht beschränkt und betreffen neben den vielseitigen geologischen Problemen der Schweiz beliebige europäische und überseeische Gebiete. Auch paläontologische und mikropaläontologische Themen sind darunter stets vertreten.

Die «*Eclogae*» geben somit ein aufschlußreiches Bild von der mannigfaltigen wissenschaftlichen Tätigkeit der Schweizer Geologen im In- und Ausland; sie gehören zu den geologischen Periodica, die in Europa und in Übersee wesentliche Beachtung finden.

VERLAG BIRKHÄUSER AG.
BASEL (SCHWEIZ)